

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

Facoltà di Scienze Statistiche

Corso di Laurea in Scienze Statistiche Demografiche e Sociali

TESI DI LAUREA

**COSTRUZIONE DI COORTI DI PAZIENTI ASMATICI E
CARDIOPATICI UTILIZZANDO ARCHIVI ELETTRONICI E
SISTEMI DI SELEZIONE IN AUTOMATICO PER STUDI DI
EPIDEMIOLOGIA ANALITICA**

Relatore Ch.mo Prof. Lorenzo Simonato

Laureanda Lisa Gallo

Matricola 452083

Anno Accademico 2002-2003

Indice

Capitolo 1: Introduzione

pg 5

1.1	Struttura delle tesi.....	5
1.2	Piano di lavoro.....	6

Capitolo 2: L'inquinamento e le malattie

9

2.1	I dati ambientali.....	9
2.1.1	Gli inquinanti atmosferici.....	10
2.2	Le malattie.....	13
2.2.1	L'asma.....	13
2.2.1.1	Uso di farmaci.....	17
2.2.1.2	Fattori di rischio.....	19
2.2.1.3	Asma e inquinamento.....	20
2.2.2	La cardiopatia ischemica.....	22
2.2.3	Studi recenti.....	23

Capitolo 3: Costruzione coorte

pg 31

3.1	L'individuazione dei soggetti asmatici e cardiopatici.....	31
3.2	Descrizione soggetti.....	34
3.3	Dataset di tutti i soggetti del triennio 1999-2001.....	42
3.3.1	Incidenza e prevalenza.....	45
3.4	Suddivisione in base agli anni di presenza.....	49
3.4.1	Soggetti presenti un anno.....	53
3.4.2	Soggetti presenti due anni.....	56
3.4.3	Soggetti presenti tre anni.....	64
3.5	Coorte definitiva.....	68

Capitolo 4: Incrocio con Anagrafe e SDO

71

4.1	Incrocio con Anagrafe.....	71
4.2	Incrocio con le SDO.....	75
4.2.1	Coorti.....	86
4.3	Studio di associazioni.....	87

Capitolo 5 Campionamento e analisi clinica

101

5.1	Disegno di campionamento.....	101
5.1.1	La numerosità campionaria.....	101
5.1.2	Campionamento.....	102
5.1.2.1	La selezione casuale semplice.....	103
5.2	Reclutamento del campione.....	103
5.2.2	Procedura delle visite.....	104

5.2.3 Metodi di valutazione ed esami.....	105
Conclusioni	109
Bibliografia	111

CAPITOLO 1

INTRODUZIONE

1.1 Struttura della tesi

La presente tesi nasce da uno studio in corso nel Comune di Padova , denominato “SAVE- Traffico veicolare e salute nel Comune di Padova”, il cui scopo è quello di fornire dati più solidi per un’inferenza causale tra inquinamento atmosferico ed effetti acuti sulla salute (in particolare per specifiche patologie cardiache e respiratorie).

Si tratta di uno studio di tipo epidemiologico, dove per ’epidemiologia si intende la scienza che ha per oggetto lo studio dell’insorgenza delle malattie nelle popolazioni di esseri umani e dei fattori che le determinano.

Tale interesse nasce dal fatto che in questi ultimi anni sono stati condotti, in diversi Paesi con diversa esposizione a fattori inquinanti, vari studi dimostranti come ci sia un’associazione tra incrementi di concentrazione di alcuni inquinanti atmosferici (PM₁₀ e PM_{2.5}) ed effetti acuti sulla salute umana⁵⁶, in particolare nel caso di soggetti con malattie cardiopolmonari⁷⁸⁹. Questi

⁵ Dockery D.W et al (1993) N. Engl. J. Mrd. 329, 1753-1759

⁶ Pope C.A. III et al. (2002) JAMA 287, 9, 1132-1141

risultati hanno fatto sì che si cercassero misure di contenimento e controllo dell'inquinamento atmosferico; in Italia la prima legge sull'argomento risale al 1966 e riguarda le emissioni atmosferiche da impianti industriali, mentre nel 1983 è stato emanato un provvedimento sui "limiti massimi di accettabilità delle concentrazioni e di esposizione relativi a inquinanti dell'aria e dell'ambiente esterno"¹⁰.

In questa tesi verrà presentata e discussa una metodologia innovatrice, elaborata specificatamente per questo studio, ed i risultati preliminari della sua applicazione.

Lo studio SAVE coinvolge più enti tra cui l'Università di Padova (Dipartimento di Medicina Ambientale e Sanità Pubblica), l'ARPAV e l'ULSS di Padova, e si svolge sulla popolazione residente nel Comune di Padova nel triennio 1999-2001.

Esso è strutturato in due parti, che verranno presentate sinteticamente nel prossimo paragrafo e più dettagliatamente nel corso della tesi.

1.2 Piano di lavoro

Il primo obiettivo preposto è stato l'individuazione dei soggetti asmatici tra i 15 e i 44 anni e cardiopatici tra i 44 e i 65 anni.

Mediante i codici ATC (sistema Anatomico Terapeutico Chimico), i quali codificano le malattie secondo la Classificazione Internazionale delle Malattie (IX revisione) e specificano che tipo di farmaco è indicato per ognuna di esse, si è risaliti ai farmaci utilizzati per la cura dell'asma e della cardiopatia, che sono rispettivamente i broncodilatatori e beta-agonisti e i nitroderivati.

⁷ Costa D.L. In Casarett & Doull's Toxicology 979-1012

⁸ Liao D. et al. (1999) Environ. Health Perspect. 107, 521-525

⁹ Samet J.M. et al (2000) New Engl. J.Med. 343, 1742-1749

¹⁰ DPCM 28.03.1983

Grazie invece alla banca dati, che dal 1986 in alcune ULSS del Veneto raccoglie ricoveri e Schede di Dimissioni Ospedaliere (SDO), visite ambulatoriali e consumo farmaci per ogni persona identificata da un codice sanitario assegnato dalla Regione di appartenenza, si sono individuati i soggetti residenti nel Comune di Padova ai quali, tra il 1999 e il 2001 , erano stati prescritti i broncodilatatori , i betagonisti o i nitroderivati.

Il database dei soggetti è stato fornito dal Centro Elaborazione Dati (CED) dell'ULSS 16 di Padova .

Una volta definiti i due campioni estratti dalle due coorti di soggetti considerati ad alto rischio, comincerà il follow-up che durerà due anni, durante il quale gli individui campionati verranno sottoposti a delle visite periodiche, in concomitanza con i picchi di inquinamento, presso il Servizio di Fisiopatologia respiratoria del Dipartimento di Medicina ambientale e Sanità Pubblica dell'Università di Padova .

I dati riguardanti l'esposizione ambientale saranno forniti dalle centraline fisse e mobili di rilevamento degli inquinanti di proprietà dell'ARPAV, e con campionamento personale delle polveri (PM_{10} e $PM_{2.5}$) e dell'ozono un giorno prima della visita. Tali dati saranno appunto forniti dall'ARPAV di Padova e dal Dipartimento di Medicina ambientale e Sanità Pubblica dell'Università di Padova.

Nello studiare poi la correlazione tra malattia e inquinamento, verranno tenuti in considerazione anche i fattori interferenti quali possono essere i farmaci, le virosi respiratorie, l'esposizione ad allergeni, l'inquinamento indoor e il fumo di sigaretta.

Nell'ultima parte della tesi verranno proposti i risultati ottenuti dall'incrocio dei soggetti asmatici e cardiopatici con le SDO (Schede di Dimissione Ospedaliera) e i cancellati dall'anagrafe .

CAPITOLO 2

L'INQUINAMENTO E LE MALATTIE

Prima di addentrarci nello studio vero e proprio, ritengo importante dare una spiegazione generale dell'argomento che viene trattato.

2.1 I dati ambientali

I dati ambientali raccolti per valutare l'esposizione dei cittadini del Comune di Padova nel triennio 1999-2001, comprendono da una parte gli inquinanti atmosferici e dall'altra alcune variabili meteorologiche di interesse; come già detto, sono stati forniti dal Dipartimento Provinciale di Padova (ARPAV).

Il monitoraggio dell'inquinamento atmosferico è attuato per mezzo di una rete integrata costituita da una cabina ricollocabile e due mezzi mobili dell'ARPAV per il rilievo continuo degli inquinanti da traffico, 34 punti dell'area urbana scelti per il monitoraggio del benzene atmosferico, 4 centraline fisse di proprietà dell'ARPAV per il rilievo in continuo degli inquinanti atmosferici e delle variabili meteorologiche posizionate in : zona

Arcella, situata in via Aspetti, nell'immediata periferia a Nord del centro di Padova, in una zona con intenso traffico veicolare ed elevata densità abitativa; zona Mandria, situata in via Ca' Rasi nella zona periferica a Sud Ovest e sottovento rispetto al centro di Padova; zona Ospedale, situata in via Giustiniani, zona centrale dell'agglomerato urbano, in un'area caratterizzata da elevata densità abitativa ed intenso traffico veicolare; zona Industriale, situata in via Nicodemi, zona periferica ad Est del centro di Padova con densità abitativa media.

2.1.1 Gli inquinanti atmosferici

In base a quanto è stato indicato dal legislatore in materia di qualità dell'aria, gli inquinanti atmosferici che hanno effetti negativi sulla salute sono: biossido di zolfo (SO_2), biossido di azoto (NO_2), il monossido di carbonio (CO), l'ozono (O_3) e il Particolato in Sospensione (PM).¹¹

Il biossido di zolfo è un gas appartenente alla famiglia degli ossidi di zolfo, è prodotto dalla combustione di fossili contenenti solfuri, come il carbone, il petrolio grezzo o i suoi derivati, e durante lo smaltimento dei residui metallici o altri processi industriali. In ambito urbano un'importante sorgente è rappresentata dagli impianti di riscaldamento domestico, ma anche dai motori diesel e dai veicoli pesanti; è più concentrato nelle zone limitrofe a stabilimenti industriali. La progressiva metanizzazione delle città ha comportato riduzioni nel tempo di SO_2 , riduzioni presenti anche nel gasolio da riscaldamento e da autotrazione. A causa dell'elevata solubilità in acqua viene facilmente assorbito dalle mucose del naso e dal tratto superiore dell'apparato respiratorio aumentando la resistenza delle vie aeree al passaggio dell'aria. L'esposizione ad alte concentrazioni di questa sostanza può provocare

¹¹ M. Ramaour, C. Burel, A.LAnteaume, D. Vervloet, D. Charpin, « Prevalence of asthma and rhinitis in relation to long-term exposure to gaseous air pollutants », *Allergy* 2000 : 55 : 1163-2269

l'aumento delle secrezioni delle mucose, bronchite, tracheite e temporanee difficoltà respiratorie in persone sofferenti di asma. L'esposizione nel breve termine può inoltre portare ad una riduzione delle funzioni polmonari, mentre nel lungo periodo, alte concentrazioni di SO₂ congiuntamente ad alti livelli di Polveri Sospese, provocano malattie respiratorie, alterazioni delle difese polmonari e l'aggravamento di disturbi cardiovascolari. .

Il biossido di azoto è una sostanza altamente reattiva che si forma nell'atmosfera attraverso l'ossidazione di azoto (NO). E' prodotto da tutti i processi di combustione, per esempio il traffico veicolare o gli impianti di riscaldamento, indipendentemente dal tipo di combustibile,. L'esposizione a breve termine può portare ad un decremento della funzionalità delle vie respiratorie e dei polmoni in persone già affette da malattie respiratorie, ed aumentare l'insorgenza di disturbi all'apparato respiratorio tra i bambini; l'esposizione a lungo termine può causare un aumento dell'insorgenza di infezioni e alterazioni alle vie respiratorie.

L'ozono è un inquinante che ha, tra le altre, la caratteristica di distribuzione spaziale e temporale; è secondario, rispetto ad altri inquinanti, in quanto non è direttamente emesso nell'aria ma si forma attraverso reazioni fotochimiche a partire da alcuni precursori (composti organici volatili e NO) in presenza dell'irraggiamento solare. E' presente nell'atmosfera in quantità più elevate in estate e durante le ore del pomeriggio; dal momento che i venti distribuiscono l'ozono su aree estese , le sue variazioni spaziali tendono ad essere molto più gradualmente degli altri inquinanti. Le massime concentrazioni si verificano nelle aree suburbane, sottovento agli agglomerati urbani, mentre in prossimità delle fonti principali di NO, come le strade a traffico intenso, i livelli di ozono sono molto più bassi. Il bersaglio principale dell' O₃ è l'apparato respiratorio dove provoca danni ai macrofagi e alle pareti delle piccole arterie polmonari. Gli effetti acuti comprendono secchezza della gola e del naso, aumento della produzione di muco, tosse, faringiti, bronchiti e diminuzione della funzionalità respiratoria, dolori toracici, diminuzione della

capacità battericida polmonare, irritazione agli occhi, mal di testa. Le conseguenze a seguito di esposizione a lungo termine sono: fibrosi, effetti teratogeni, effetti sulla paratiroide e sul sistema riproduttivo.

Il monossido di carbonio è un inquinante primario, un gas velenoso, inodore ed incolore, derivante da combustioni incomplete e prodotto per lo più dalle esalazione dei veicoli specialmente non catalizzati e in zone in cui sono presenti rallentamenti del traffico. La distribuzione di CO è molto variabile nel tempo e nello spazio. Esso entra nell'apparato circolatorio formando la carbossiemoglobina che è circa 250 volte più stabile dell'emoglobina e riduce notevolmente la capacità del sangue di distribuire ossigeno agli organi e ai tessuti del corpo. L'esposizione a CO causa maggiori danni a individui affetti da disturbi cardiovascolari. I primi sintomi sono la minore prontezza di riflessi, senso di affaticamento, mal di testa, vertigini; successivamente può condurre alla perdita di memoria, perdita del controllo muscolare, fino alla morte.

Il particolato sospeso, o polveri totali, comprende l'insieme di tutte le particelle solide o liquide che restano in sospensione nell'aria, è composto da sostanze che possono essere emesse come tali oppure derivate da una serie di reazioni fisiche e chimiche. La sua caratterizzazione si basa non solo sulla misura della concentrazione e l'identificazione delle specie chimiche coinvolte, ma anche sulla dimensione media delle particelle. Le particelle di dimensione maggiore, con diametro maggiore a 10 μm , hanno un tempo medio di vita nell'atmosfera che varia da pochi minuti ad alcune ore e possono essere aerotrasportate fino a 10 km di distanza. Le particelle inferiori, invece, hanno un tempo di vita medio da pochi giorni fino a diverse settimane e possono essere spinte per centinaia di chilometri. Le dimensioni delle particelle determinano il grado di penetrazione nell'apparato respiratorio mentre le caratteristiche chimiche determinano la capacità di reagire con altre sostanze inquinanti. Il monitoraggio ambientale del particolato con diametro inferiore a 10 μm (PM₁₀) si può considerare un indice della concentrazione

delle particelle in grado di penetrare nell'apparato respiratorio, mentre la determinazione delle particelle con diametro inferiore ai 2.5 μm (PM_{2.5}) si può considerare come un indice della concentrazione di una serie di sostanze molto eterogenea di composti chimici primari e derivati in grado di raggiungere la parte più profonda del polmone. intenso. Le particelle che si depositano nel tratto extratoracico possono causare effetti irritativi come secchezza e infiammazione; quelle che si depositano nel tratto tracheobronchiale possono causare costrizione e riduzione delle capacità epurativa dell'apparato respiratorio, aggravamento delle malattie respiratorie croniche ed eventuali neoplasie. Le particelle con diametro inferiore ai 5-6 μm possono depositarsi nei bronchioli e negli alveoli e causare infiammazioni, fibrosi e neoplasie. Queste polveri sono presenti maggiormente in zone con attività industriali e traffico veicolare.¹²

2.2 Le malattie

2.2.1 L'asma

“L'asma bronchiale è come l'amore¹³; tutti sanno cos'è, ma nessuno riesce a spiegarlo¹⁴”. Dal punto di vista fisiopatologico l'asma si può definire come una malattia infiammatoria delle vie aeree caratterizzata da broncoostruzione reversibile spontaneamente o dopo trattamento, ed associata ad ipersensibilità bronchiale (BHR Bronchial hyperresponsiveness); può anche essere caratterizzata da una componente allergica. Dal punto di vista

¹² Schwartz J. Air Pollution and hospital admission for heart disease in eight U.S. counties. Epidemiology 1999; 10:17-22.

¹³ Gross NJ. What is this thing called love?- or, defining asthma. Am Rev Respir Dis 1980; 121:203-204

¹⁴ G. Viegi, I. Annesi, G. Matterelli, Eur Respir Mon , 2003, 23, 1-5

epidemiologico non c'è ancora un accordo generale sulla definizione diagnostica.

Nel 1995 l'Organizzazione Mondiale della sanità (OMS) e Iniziativa Mondiale sull'Asma (GINA) hanno classificato l'asma bronchiale in quattro stadi di gravità, basati sulla frequenza dei sintomi e sul grado di ostruzione del flusso aereo; quest'ultimo viene misurato attraverso il Picco di Flusso Respiratorio (PEF Peak Expiratory Flow Rate) ed espresso in termini di percentuale del valore teorico per età ed altezza, o come percentuale rispetto al migliore valore personale osservato nel soggetto in esame¹⁵.

Gli stadi sono i seguenti:

- Stadio I: asma lieve intermittente

E' caratterizzata da sintomi che si presentano due volte alla settimana o meno con attacchi di breve durata (da poche ore a pochi giorni) e di intensità variabile. Il PEF è maggiore o uguale all'80%, e la sua variabilità è inferiore al 20%, variazione che si calcola come:

$$PEF_{\text{giornaliero}} = \frac{(PEF_{\text{serale}} - PEF_{\text{mattutino}})}{1/2 * (PEF_{\text{serale}} - PEF_{\text{mattutino}})} * 100$$

Non viene curata con trattamenti continui ma solo con broncodilatatori al momento degli attacchi.

- Stadio II : asma persistente lieve

E' caratterizzata da sintomi che si presentano più di due volte alla settimana, ma meno di uno al giorno, con attacchi che possono essere

¹⁵ Fabbri (1997)

abbastanza gravi da influenzare le attività giornaliere. Il valore di PEF è maggiore o uguale all' 80% e la sua variabilità giornaliera è tra il 20 e il 30%. I farmaci che possono essere usati in questo stadio sono i corticosteroidi per via inalatoria o il Cromalin o il Nedrocomil.

- Stadio III : asma persistente moderata

E' caratterizzata da sintomi giornalieri che richiedono l'assunzione di beta 2 agonisti a breve azione per via inalatoria; gli attacchi possono presentarsi 2 volte la settimana e possono essere talmente gravi da influenzare l'attività. Il PEF è compreso tra il 60 e l'80%, e la sua variabilità è maggiore del 30%. I farmaci elettivi sono i corticosteroidi per via inalatoria a medio dosaggio, oppure i corticosteroidi a basso dosaggio associati ai beta 2 agonisti a lunga azione o a Teofillina a rilascio ritardato.

- Stadio IV : asma persistente grave

E' caratterizzata da sintomi continui, limitata attività fisica e frequenti attacchi asmatici. Il PEF è uguale o inferiore al 60% e la sua variabilità è maggiore del 30%. I farmaci elettivi sono i corticosteroidi per via inalatoria ad alto dosaggio, associati a broncodilatatori come il beta 2- agonisti a lunga durata d'azione, o Teofillina a lento rilascio.

Nel gennaio del 2000 l'OMS ha reso pubblico che tra 100 e 150 milioni di persone in tutto il mondo soffrono di asma; le morti per asma hanno raggiunto la cifra di più di 180000 persone l'anno: negli Stati Uniti il numero degli asmatici è aumentato di più del 60% dall'inizio degli anni '80, in

Australia un bambino ogni 6 sotto l'età di 16 anni soffre di asma.¹⁶ E' stato ipotizzato che questo incremento sia dovuto anche all'introduzione della IX versione della Classificazione Internazionale delle Malattie che potrebbe aver determinato una sovrastima della malattia nella codifica dei certificati di morte².

Questo fenomeno riguarda in larga misura i paesi sviluppati, ma quelli in via di sviluppo non sono risparmiati; in questi ultimi l'incidenza (il numero di nuovi malati in un periodo di tempo) varia molto: secondo l'OMS si passa da un'incidenza di 5% nei bambini delle isole Carolina a circa 0 nella Papua Nuova Guinea; in Brasile, Perù, Uruguay la prevalenza dei sintomi asmatici nei bambini varia dal 20 al 30%.⁴

Da un punto di vista mondiale la stima dei costi economici associati all'asma supera quella della tubercolosi e dell' HIV/AIDS combinati, per cui risulta un problema anche economico.⁴

Per capire la morbilità si sono studiati in varie parti del mondo l'incidenza e la prevalenza di questa malattia.

Per quanto riguarda l'incidenza si pensa che l'asma sia una malattia ad inizio in epoca infantile (tra 0 e 2 anni) e che colpisca soprattutto i bambini. Tuttavia nello studio del Delta del Po¹⁷ e in quello di Pisa e Cascina¹⁸, analizzando le risposte alla domanda se l'asma attuale è iniziata prima o dopo l'inizio di un'esperienza lavorativa, si nota come nella maggior parte dei casi sia cominciata dopo l'inizio di un impiego: nello studio del Po il 79% dei

¹⁶ Giovanni Viegi, Sandra Baldacci, Francesco Pistelli, Laura Carrozzi Asma bronchiale Le indagini Epidemiologiche- Studi medici Prevalenza dell'asma nella popolazione generale in Italia ed in Europa. Testo della relazione presentata nell'ambito dell'iniziativa " Vivere con l'asma", Roma, 3 marzo 2000

¹⁷ realizzato prima (1980-82) e dopo (1988-91) l'entrata in funzione della centrale termoelettrica di Porto Tolle, su un campione della popolazione del delta del Po residente nelle province di Rovigo e Ferrara

¹⁸ realizzato nella seconda metà degli anni '80 e nella prima metà degli anni '90 su un campione generale residente nelle zone sud-ovest, sud-est del Comune di Pisa e nel territorio del Comune di Cascina, specialmente quello realizzato dopo la costruzione della superstrada che collega Pisa a Firenze

maschi e il 65% delle femmine afferma che l'età di inizio sia stata dopo i 18 anni.¹⁹

Per quanto riguarda la prevalenza è stato notato un incremento nel corso del tempo, come anche detto sopra, dall'OMS. Sempre nello studio del Po si è riscontrato un aumento dal 5 al 9% nei maschi di età superiore ai 25 anni.⁴

2.2.1.1 Uso di farmaci

Nel 1995 l'OMS ha pubblicato le linee guida sul trattamento e la prevenzione dell'asma, il rispetto di queste porterebbe il paziente ad avere minimi sintomi cronici, includendo i sintomi notturni, episodi di sintomi infrequenti, non avere visite al dipartimento di emergenza e urgenza, non necessitare molto di beta2 agonisti ad azione rapida, non essere limitato nelle attività, avere una funzione polmonare normale o quasi⁴. Nei Paesi in cui sono state applicate queste linee guida si è riscontrata una riduzione nella prevalenza degli asmatici moderati-persistenti ma non in quelli persistenti gravi.

Recentemente però, una inchiesta telefonica a livello europeo, denominata AIRE (Asthma Insight and Reality in Europe)²⁰, su campioni di popolazione generale, ha evidenziato come tali linee non siano seguite e di conseguenza non sono stati riscontrati i miglioramenti desiderati. In termini di percentuale il 46% dei soggetti aveva sintomi giornalieri e il 30% riportava disturbi nel sonno una volta alla settimana, il 61% riportava severi episodi di tosse, sibili, costrizione toracica o difficoltà di respiro; circa un terzo dei

¹⁹ Viegi G, Baldacci S, Vellutini M, Carrozzi L, Pedreschi M, Maggiorelli F, Di Pede F, Paoletti P, Giuntini C. "Prevalence rates of diagnosis of asthma in general population samples of Northern and Central Italy. *Monaldi Arch Chest Dis* 1994; 49: 191-196

²⁰ Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insight And Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J* 2000; 16: 802-807

pazienti aveva avuto nell'ultimo anno visite di urgenza all'ospedale o dal medico di medicina generale, il 63% aveva usato nell'ultimo mese medicine che risolvono rapidamente le crisi di asma e un altro 63% riportava limitazioni nelle attività, includendo sport, lavori di casa e scelta del lavoro, il 17% degli adulti e il 43% dei bambini era stato assente dal lavoro o dalla scuola nell'ultimo anno, più del 50% degli intervistati non si era mai sottoposto ad un test di funzione polmonare. Nei tre centri italiani dello studio ECRHS, "European Community Respiratory Health Survey"²¹ (condotto su campioni di popolazione generale di 20-44 anni nei primi anni '90) la percentuale di soggetti asmatici che negli ultimi 12 mesi riferivano sintomi e riportavano un uso regolare di farmaci antiasmatici è stata del 54%; i valori più alti si sono avuti in Svezia ed Inghilterra (85%), mentre negli studi di Pisa e del Delta del Po la percentuale varia tra il 32.8% e il 19.7% e tra il 24% e il 8.4%. Questi valori non sono molto alti e fanno pensare che l'asma non sia curata mediante farmaci.

Da questi dati è evidente come non siano molti i malati ad utilizzare medicinali idonei alla malattia e ciò porta a pensare che costoro non siano seguiti in modo adeguato dai loro medici che probabilmente non seguano le linee guida sul trattamento e la prevenzione dell'asma tracciate dall'OMS, in base alle quali gli asmatici necessitano di più cure rispetto alle persone non asmatiche, e di maggior informazione.

²¹ European Community Respiratory Health Survey. Variation in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey. Eur Respir J 1996; 9: 687:695

2.2.1.2 Fattori di rischio

I fattori di rischio sono sia endogeni che ambientali.

Il sesso influisce: i ricoveri per asma sono più frequenti tra i maschi giovani che tra le femmine giovani, comunque dopo la pubertà c'è un'inversione. Dati sperimentali illustrano che c'è un'influenza degli ormoni sessuali femminili: nel periodo pre-mestruale si verificano più frequentemente i sintomi dell'asma²².

Possono entrare in gioco fattori genetici : l'asma si può trasmettere dai genitori ai figli, o se la madre ha delle complicanze durante la gravidanza²³. Non si sa ancora bene se l'allattamento possa ridurre il rischio nei neonati; Wright mostra come la relazione tra allattamento e asma vari con l'età del bambino e la presenza o assenza di asma nella madre e dalla presenza di atopia nel bambino²⁴. Le infezioni virali infantili o le epidemie influenzali potrebbero rappresentare, durante la vita adulta, un fattore di rischio aggiuntivo².

Tra i fattori ambientali troviamo il fumo di sigaretta: alcuni studi hanno dimostrato come coloro che fumano spesso abbiano un incremento di BHR (Bronchial Hyperresponsiveness) e manifestino i sintomi dell'asma più di quanto lo facciano i non fumatori²⁵. Il fumo di sigaretta passivo è stato associato all'asma nei bambini e aumenterebbe il rischio di aggravamento, specialmente se i fumatori sono i genitori²⁶.

²² Balzano G, Fuschillo S, Melillo G, Bovini S. Asthma and sex hormones. *Allergy* 2001; 56:13-20.

²³ Salk L., et al. Perinatal complications in the history of asthmatic children. *Am J Dis Childhood* 1974; 127: 30-33

²⁴ Wright AL, Holberg CJ, Taussing LM, Martinez FD. Factor influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax* 2001; 56: 192-197.

²⁵ Siroux V, Pin I, Oryszczyn MP, Le Moual N, Kauffman F. Relationship of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. *Epidemiological study on the genetics and Environment of Asthma. Eur Respir J* 2000; 15: 470-477

²⁶ Jaakkola MS. Environmental tobacco smoke and respiratory disease. *Eur Respir J* 2000; 15: 322-383.

Dallo studio del delta del Po, come da altri, si evince che anche l'esposizione lavorativa è un fattore di rischio, sia nelle donne che negli uomini, in particolare per coloro che lavorano in settori dell'agricoltura e dell'industria manifatturiera²⁷.

Altro elemento determinante è la condizione socio-economica: una maggiore presenza di sintomi ed una ridotta funzione polmonare sono stati correlati con alcuni indicatori di basso stato socio economico (livello di istruzione, tipo di lavoro, etc)²⁸.

Alcuni studi²⁹ dimostrano la relazione positiva anche tra asma e certi alimenti, tipo pesce e alcool, gli antiossidanti infatti inibiscono la produzione di acido arachidonico che contribuisce alla diminuzione dell'infiammazione nell'asma e alla broncocostrizione. In America e in Europa si è notata un'associazione tra i soggetti sovrappeso e l'incremento di prevalenza dell'asma.

Rilevante è anche l'esposizione ad allergeni.

2.2.1.3 Asma e inquinamento

Il fattore, di cui si occupa anche il progetto SAVE, che negli ultimi decenni è andato assumendo sempre più importanza e che è fonte di controversie tra diversi studiosi, è l'inquinamento, sia outdoor (dovuto alla

²⁷ Kogevinas M, Anto JM, Sunyer J, et al. Occupational asthma in Europe and other industrialised areas: a population-based study European Community Respiratory Health Survey Study Group. *Lancet* 1999; 22: 1750-1754.

²⁸ Mitchell EA, Stewart AW, Pattemore PK, et al. Socio-economic status in childhood asthma. *Int J Epidemiol* 1989; 18: 888-890.

²⁹ Chen Y, Dales R, Krewski D, Breithaupt K. Increased effects of smoking and obesity on asthma among female Canadians: The National Population Survey, 1994-1995. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 255-262.

Moreau D, Annesi-Maesano I. Alcohol consumption related to asthma in women. A longitudinal study. *Eur Respir J* 1998; 12:6s

combustione di macchine e fabbriche) che indoor (inquinamento domestico derivante dal cibo, dalla combustione, da reazioni fotochimiche, dai materiali di costruzione, da organismi biologici).

Gli effetti acuti dei componenti principali dell'inquinamento urbano sono stati studiati sperimentalmente in pazienti asmatici e sani e nella maggior parte dei casi i primi si sono dimostrati più sensibili dei secondi agli inquinanti.

In Italia è stato mostrato come vivendo in città si hanno maggiori probabilità di avere sintomi respiratori cronici che vivendo in zone rurali.³⁰

In questi studi sono stati confrontati i valori dei fattori inquinanti nel periodo di sviluppo dell'indagine, concentrandosi sui giorni che presentavano dei picchi, con i sintomi sentiti dai pazienti o ricoverati in ospedale nei giorni attigui a quelli dei picchi, o pazienti in follow-up³¹. L'età dei soggetti è varia, cioè sono state fatte indagini sia sui bambini, in cui si è concluso che questi sono nella fascia più a rischio³², che sugli adulti, e in diverse parti del mondo, dalla Francia³³, all'Europa, alla Corea del Sud²⁰ a Tehran¹⁹, al Messico³⁴.

Tra i vari risultati degli studi sopra riportati, appare che l'NO₂ induce un aumento di iperattività bronchiale maggiore nei pazienti asmatici che in quelli sani; concentrazione di SO₂ pari a 5 ppm provocano bronco-ostruzione in pazienti sani, mentre nei pazienti asmatici sono sufficienti concentrazioni dieci volte minori. Un maggior aumento di iperattività bronchiale è stato

³⁰ Viegi G, Paoletti P, Carrozzi L, et al. Prevalence rates of respiratory symptoms in Italian general population samples, exposed to different levels of air pollution. *Eviron Health Persp* 1991; 94: 95-99

³¹ Mohammad Reza Masjedi, Hamid Reza Jamaati, Pouneh Dokouhaki, Zarrin Ahmadzadeh, Sima Alinezhad, Masoud Bigdeli, Shirin Izadi, Abdorbrahman Rostamian, Khosro Aagin, Sehed Mosoud Ghavam, "The effects of air pollution on acute respiratory conditions", *Respirology* (2003) 8, 213-230

³² " Infant Susceptibility of Mortality to Air Pollution in Seoul, South Korea, *Pediatrics* Vol. 111 No.2 February 2003

³³ M. Ramaour, C. Burel, A.LAnteaume, D. Vervloet, D. Charpin, « Prevalence of asthma and rhinitis in relation to long-term exposure to gaseous air pollutants », *Allergy* 2000 : 55 : 1163-2269

³⁴ Dana loomiss, Margarita Castillejos, Diane R. Gold, William McDonnell, Victor Hugo Borja-Aburto "Air Pollution and Infant Mortality in Mexico City". *Epidemiology Resources* 1999

riscontrato in pazienti asmatici anche dopo esposizione alle PM₁₀. L'O₃ induce bronco-ostruzione ed aumento di ipersensibilità bronchiale in pazienti sani ed asmatici.

E' stato dimostrato inoltre che l'esposizione a inquinanti urbani in soggetti asmatici si associa ad un aumento di mortalità, ospedalizzazione e sintomi respiratori; inoltre l'esposizione a PM₁₀ e in minor misura ad ozono, nell'aria urbana sono in relazione con la frequenza delle riacutizzazioni di asma e con la variabilità circadiana del picco di flusso espiratorio.³⁵

2.2.2 La cardiopatia ischemica

La cardiopatia ischemica è una malattia determinata da un ridotto apporto di sangue al cuore causato dall'ostruzione o dal restringimento dei vasi che nutrono il muscolo cardiaco, il miocardio. Questi vasi, chiamati arterie coronarie, sono soggetti, come altre arterie di vari distretti corporei, ad un processo di irrigidimento e di deposizione di grassi sulle pareti, fenomeno comunemente noto con il nome di arteriosclerosi, che si sviluppa abitualmente con il trascorrere degli anni. Esiste una differenza fra le due forme principali di tale malattia: l'angina pectoris e l'infarto del miocardio.

L' angina pectoris è determinata da una "transitoria" riduzione del flusso di sangue arterioso al cuore, cioè da un apporto di sangue insufficiente alle richieste di quel preciso momento: ciò comporta uno stato di scarsa ossigenazione del territorio di miocardio irrorato dalle coronarie, noto come ischemia miocardica. Nella grande maggioranza dei casi tale evenienza si manifesta quando un vaso è parzialmente occluso da lesioni arterosclerotiche; in condizioni di riposo esse possono non ostacolare il normale funzionamento

³⁵ Sunyer J, Spix C, Quenel P, et al. Urban air pollution and emergency for asthma in European cities: the APHEA projects. Thorax 1997; 52: 760-765

cardiaco, ma sotto sforzo o stress impediscono di soddisfare completamente le richieste di ossigeno del muscolo cardiaco.

Nell'infarto miocardico si ha invece la totale chiusura dell'arteria coronarica, quindi un danno irreversibile della porzione di cuore interessata, con morte del tessuto corrispondente. La cardiopatia ischemica è la più comune causa di morte nei paesi industrializzati, ed è per tale motivo che è importante conoscerne le cause per poterla prevenire.

Vi sono dei fattori di rischio che predispongono all'insorgenza di questa malattia: valori di colesterolo superiori alla norma, l'ipertensione arteriosa, il fumo di sigaretta, il diabete, lo stress e la vita sedentaria che sono modificabili da terapie medico-dietetiche e da un più regolare stile di vita. Anche la presenza della malattia nella propria famiglia, il progredire dell'età ed il sesso maschile sono considerati importanti fattori di rischio, ovviamente non suscettibili di modificazioni. Tra i fattori compare anche l'inquinamento atmosferico: un largo numero di studi epidemiologici sostengono che l'aumento di polveri inquinanti, in particolare del PM_{2.5}, e NO₂, è associato ad un incremento dell'incidenza di infarto al miocardio³⁶, aritmia cardiaca³⁷ e mortalità per cause cardiache in popolazioni sensibili³⁸.

2.2.3 Studi recenti

In questo paragrafo verranno presentati alcuni studi simili per argomento e procedimento allo studio SAVE.

³⁶ Schwartz J. Air Pollution and hospital admission for heart disease in eight U.S. counties. *Epidemiology* 1999; 10:17-22.

³⁷ Goldberg MS, BAilar4 JC 3rd, Burnett RT, et al. Identifying subgroups of the general population that may be susceptible to short-term increase in particulate air-pollution: a time-series study in montreal, Quebec. *Res Rep Health Eff Inst* 2000; Oct (97): 7-113

³⁸ Peters A, Liu E, Verrier RL, et al. Air Pollution and incidence of cardiac arrhythmia. *Epidemiology* 2000; 11:11-17.

*1) Effetto a breve termine dell'inquinamento di basso livello sulla salute del sistema respiratorio di adulti sofferenti di asma moderata e grave*³⁹

Tale studio è stato condotto a Parigi per determinare gli effetti a breve termine dell'inquinamento invernale e di quello fotochimico estivo. I 60 soggetti seguiti in follow-up per un anno sono stati selezionati da due medici tra tutti coloro che abitavano a Parigi e in periferia, che si erano rivolti regolarmente al Center for Treatment of Respiratory Disease a Parigi, sofferenti di asma moderata e grave diagnosticata sulla base della loro storia clinica e delle tracce di ostruzione delle vie aeree. Tra questi erano presenti anche fumatori; tutti inalavano beta2 agonisti e steroidi, avevano in media 55 anni. Durante tale periodo sono stati rilevati tutti i loro attacchi di asma grazie a dei questionari compilati al momento della visita dal medico. Le informazioni sull'inquinamento sono state ottenute dalle misurazioni giornaliere degli inquinanti (PM₁₀, SO₂, NO₂ e O₃) nelle centraline di monitoraggio posizionate nell'area di Parigi; le medie giornaliere sono state calcolate dalla mezzanotte alla mezzanotte del giorno successivo. Sono state misurate anche la temperatura e l'umidità perché considerate dei confondenti. La relazione tra inquinanti dell'aria e malattia è stata studiata usando la regressione logistica marginale basata sull'equazione di stima generalizzata, tenendo in considerazione le variabili temporali, meteorologiche e aerobiologiche, prendendo l'intervallo tra l'esposizione e l'attacco di asma tra i 3 e i 5 giorni per il PM₁₀ e di 2 giorni per O₃, cioè si è studiata la relazione non solo nel giorno del picco ma anche nei giorni seguenti.

Alla conclusione dello studio è stata evidenziata un'associazione significativa tra il PM₁₀, O₂ e incidenza di attacchi di asma, gli effetti sono più

³⁹ J.J. de Hartog, G. Hoek, A. Peters, K.L. Timonen, A. Ibalde-Mulli, B. Brunekreef, J. Heinrich, P. Tiittanen, J.H. van Wijnen, W. Kreyling, M. Kulmala, J. Pekkanen, " Effects of fine particles on cardiorespiratory symptoms in elderly subjects with coronary heart disease: the Ultra Study". *American Journal of Epidemiology*, vol. 157, No.7

visibili in inverno piuttosto che in estate. L'effetto di PM_{10} tende ad essere più elevato nelle persone allergiche. L'Odds Ratio per un incremento del 10% $\mu g/m^3$ di PM_{10} era di 1.41; un incremento del 10% $\mu g/m^3$ di O_3 è significativamente associato con gli attacchi di asma. Non si sono riscontrati effetti di SO_2 , probabilmente perché la sua concentrazione sta diminuendo negli ultimi decenni.

La metodologia utilizzata da questo studio comporta vari vantaggi: l'omogeneità di età e di gravità d'asma tra pazienti, una valutazione fatta dallo stesso medico, l'analisi del ruolo delle stagioni.

2) Metanalisi italiana degli Studi sugli effetti a breve termine dell'inquinamento atmosferico (MISA)⁴⁰

Lo studio MISA è considerato il primo tentativo di analisi organica degli effetti a breve termine dell'inquinamento atmosferico sulla salute in Italia, in particolare sulle malattie cardiorespiratorie. È stato condotto tra il 1990 e il 1999 e ha incluso tutte le grandi città italiane, eccetto Napoli, per le quali erano disponibili dati di monitoraggio ambientale, di mortalità giornaliera e dei ricoveri ospedalieri grazie ai quali sono stati selezionati i soggetti e studiati gli effetti dell'inquinamento; tutte le città hanno utilizzato lo stesso protocollo per la selezione dei ricoveri non programmati da includere nello studio. Le analisi sono state condotte separatamente per i cinque inquinanti considerati (SO_2 , NO_2 , CO , PM_{10} , O_3). Anche in questo studio sono stati tenuti in considerazione gli effetti di variabili confondenti (stagione, temperatura, variabili meteorologiche, età, epidemie di malattie infettive).

È stata osservata una relazione statisticamente significativa tra la concentrazione di ciascuno degli inquinanti atmosferici studiati e la mortalità

⁴⁰ Epidemiologia e Prevenzione, Epidemiol Prev 2001; 25 (2) suppl: 1-72

giornaliera totale per cause cardiorespiratorie e la ricoverabilità per malattie cardiache e respiratorie; per un incremento di $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ tutti gli esiti in studio presentano aumenti di percentuale tra l'1% e il 5%. Le variazioni percentuali di decessi e di ricoveri ospedalieri, in funzione degli incrementi di concentrazione di inquinanti, sono più elevate per le cause respiratorie rispetto alle cause cardiovascolari. Gli effetti degli inquinanti si manifestano con un ritardo differente: per le mortalità l'effetto è rapido, mentre per i ricoveri è massimo nei tre giorni successivi all'incremento dell'inquinante, specialmente di NO_2 e CO. Le variazioni di percentuale di mortalità per tutte le cause sono più elevate nelle classi d'età più anziane. In generale gli effetti delle polveri sono più contenuti nei mesi invernali, mentre in quelli estivi l'effetto sulla mortalità è elevato. In corrispondenza con un aumento di PM_{10} le variazioni di percentuale di mortalità sono più elevate nelle città con una mortalità per tutte le cause più elevata.

Per la prima volta viene suggerito un gradiente Nord-Sud nell'intensità del rischio da inquinamento atmosferico, in particolare per il PM_{10}

3) Lo studio ULTRA: Effetti delle particelle fini ed ultrafini nei sintomi cardiorespiratori in soggetti anziani con malattie coronariche⁴¹

Lo studio Ultra, condotto durante l'inverno del 1998-99 ad Amsterdam (Olanda), Erfurt (Germania) e Helsinki (Finlandia), ha studiato l'associazione tra particelle fini ed ultrafini dell'inquinamento atmosferico e malattie

⁴¹ J. de Hartog, G. Hoek, A. Peters, K.L. Timonen, A. Ibalz-Mulli, B. Brunekreef, J. Heinrich, P. Tiittanen, J.H. van Wijnen, W. Kreyling, M. Kulmala, J. Pekkanen, "Effects of fine particles on cardiorespiratory symptoms in elderly subjects with coronary heart disease: the Ultra Study". *American Journal of Epidemiology*, vol. 157, No.7

cardiorespiratorie, partendo dall'ipotesi che le particelle ultrafini si depositino negli alveoli inducendo l'incremento della coagulazione sanguigna.

I soggetti delle tre coorti, una per ogni città, avevano più di 50 anni di età ed una diagnosi medica di malattia coronaria, non erano fumatori e dovevano avere anche altri requisiti, per esempio non essere stati colpiti da infarto nei tre mesi precedenti, non essere troppo deboli, non avere diabete mellito di tipo 1, etc.

Ad Amsterdam la popolazione di studio è stata reclutata attraverso questionari di screening a casa di anziani residenti in un'area residenziale popolata da un numero cospicuo di anziani, attraverso pubblicità su un giornale locale e infine attraverso il Dipartimento di Cardiologia del Centro Medico Accademico. Ad Erfurt i soggetti sono stati reclutati grazie ai cardiologi locali e a Helsinki attraverso pubblicità sui giornali. Inoltre sono state spedite lettere agli appartenenti all'associazione cardiaca residenti nell'area dello studio.

Una volta firmato il consenso, i soggetti sono stati istruiti nel compilare giornalmente un diario sui sintomi cardiovascolari e respiratori selezionati da indagini precedenti; ad ogni visita il diario veniva ritirato e ne veniva consegnato un altro.

In ogni città l'esposizione ambientale all'inquinamento atmosferico è stata misurata in una posizione di monitoraggio fissa attraverso le masse di concentrazioni di particelle inferiori a $10\mu\text{m}$ (PM_{10}) e $2.5\mu\text{m}$ ($\text{PM}_{2.5}$), il numero di concentrazioni di particelle ultrafini (NC 0.01-0.1), e i gas. La misura delle distribuzioni delle concentrazioni di particelle è stata attuata con gli spettometri aerosol. Per misurare continuamente il numero totale di concentrazione di particelle è stato utilizzato in tutti i centri un Contatore di Particelle Condensate. Tutte le variabili sono state trasformate in medie giornaliere da mezzogiorno a mezzogiorno.

Si è tenuta in considerazione anche la presenza di confondenti, come la temperatura ambientale, l'umidità, la pressione atmosferica, l'influenza.

Tutte le variabili sono state rese dicotomiche e i sintomi analizzati separatamente. Sono state considerate variabili espositive le concentrazioni medie giornaliere di PM_{10} $PM_{2.5}$, nello stesso giorno e fino a cinque giorni prima. I valori mancanti sono stati stimati mediante un modello di regressione con il conteggio dei Contatori di Particelle Condensate.

Gli Odds Ratio per relazioni tra sintomi ed inquinamento atmosferico, aggiustate per trend temporale, infezioni respiratorie, e variabili meteorologiche, sono risultati molto omogenei tra i centri. Non è stata rilevata nessuna associazione tra inquinamento e dolore toracico; l'incidenza di sintomi respiratori come la tosse e l'affanno non sono risultate associate a nessun inquinante. Un incremento del 10% $\mu g/m^3$ di $PM_{2.5}$ è risultato positivamente associato all'incidenza di respiro (OR= 1.12, 95% IC:1.02-1.24). NC (numero di concentrazioni) 0.01-0.1 è risultato l'unico associato con alcuni sintomi cardiaci. Inoltre il $PM_{2.5}$ è risultato più fortemente associato a sintomi cardiorespiratori che le particelle ultrafini.

In conclusione i risultati dello studio ULTRA indicano che alcuni sintomi cardiovascolari e respiratori sono collegati a livelli di inquinamento atmosferico da particolato tra i soggetti in cura per malattie coronariche.

4) Esposizione a PM e primo arresto cardiaco in persone con o senza riconoscimento clinico di malattia cardiaca⁴²

Condotto nello Stato di Washington, questo studio si è basato su un campione di 1206 soggetti, tra cui alcuni hanno avuto un arresto cardiaco tra il 1985 e il 1994 altri non avevano mai avuto malattie cardiache, che si erano

⁴² J. Sullivan, N. Ishikawa, L. Sheppard, D. Siscovick, H. Checkoway, J. Kaufman, "Exposure to ambient fine particulate matter and primary cardiac arrest among persons with And without clinically recognized heart disease"

rivolti a servizi medici di emergenza o a organizzazioni di salute. Di ogni soggetto è stata raccolta la storia medica (sintomi, malattie, età, pressione, fumatore o non fumatore, uso di alcool, etc.).

Gli inquinanti considerati, il PM_{10} e il $PM_{2.5}$, il CO e il SO_2 , sono stati correlati alle malattie fino a due giorni prima dell'attacco. Nello studio sono state incluse anche le variabili confondenti.

Il Rischio Relativo per un incremento di $13.8 \mu g/m^3$ di PM il giorno prima dell'arresto cardiaco è di 0.94, risultato che non indica un'associazione . I livelli di inquinanti misurati lo stesso giorno dell'evento e fino a due giorni prima mostrano simili risultati. Non è stato riscontrato un aumento di rischio nei soggetti con arresti cardiaci precedenti. E' emerso che i fumatori con malattie cardiache che non usavano medicinali avevano un maggiore aumento di rischio di arresto cardiaco dovuto ad una aumento di PM nei due giorni successivi l'evento, rispetto a quelli che usavano medicinali.

In conclusione questo studio non ha portato interessanti scoperte sulla relazione tra inquinamento e malattie cardiache.

CAPITOLO 3

COSTRUZIONE COORTE

3.1 L'individuazione dei soggetti asmatici e cardiopatici

Come detto in presenza la coorte di asmatici e cardiopatici è stata creata partendo dai farmaci, cioè sapendo quali tipi vengono usati per la cura di tale malattie, si è risaliti ai pazienti che ne fanno uso.

I farmaci, in base all'organo bersaglio che il principio attivo deve curare, sono suddivisi nelle seguenti categorie e hanno un loro ATC identificativo:

- A** apparato gastrointestinale e metabolismo
- B** sangue ed organi emopoietici
- C** sistema cardiovascolare
- D** dermatologici
- G** sistema genito-urinario ed organi sessuali
- H** preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali
- J** antimicrobici generali per uso sistematico
- L** farmaci antineoplastici ed immunomodulatori

M	sistema muscolo scheletrico
N	sistema nevoso
P	farmaci antiparassitari insetticidi e repellenti
R	sistema respiratorio
S	organi di senso
V	vari

Ogni gruppo si suddivide ulteriormente in sottogruppi; dal momento che interessano i farmaci della categorie C e R, sono presi in considerazione solo queste due.

La categoria C si suddivide in:

C01	Terapia cardiaca
C02	antipertensivi
C03	diuretici
C04	vasodilatatori periferici
C05	vasoprotettori
C07	betabloccanti
C08	calcioagonisti
C09	sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina

Per l'individuazione dei cardiopatici ischemici sono presi in considerazione solamente i farmaci del gruppo C01DA, i nitroderivati, perché sono più specifici al fine dello studio SAVE, tra tutti i farmaci appartenenti a questa categoria, nei soggetti analizzati sono stati riscontrati i seguenti:

C01D	Vasodilatatori usati nelle malattie cardiache
C01DA	Nitrati organici
C01DA02	Nitroglicerina
C01DA05	Pentaeritritile tetranitrato

C01DA08	Isosorbide dinitrato
C01DA13	Eritritile tetranitrato
C01DA14	Isosorbide mononitrato
C01DA38	Tenitramina

Per quanto riguarda il gruppo R, esso comprende:

R01	preparati rinologici
R02	preparati per il cavo faringeo
R03	antiasmatici
R05	preparati per la tosse e malattie da raffreddamento
R06	antistaminici per uso sistematico
R07	altri preparati per uso respiratorio.

A noi è interessato solamente il gruppo R03 e precisamente i sottogruppi R03AC R03AH e R03AK , i broncodilatatori e beta-agonisti

Si è scesi così in dettaglio perché alcuni farmaci della fascia R vengono assunti non solo da asmatici ma anche da persone affette da altre patologie respiratorie.

Dalle prescrizioni a disposizione si è riscontrato che i farmaci venduti all'interno di questi sottogruppi sono:

R03AC	agonisti selettivi dei recettori beta 2 adrenergici
R03AC02	salbutamolo
R03AC03	terbutalina
R03AC04	fenoterolo
R03C12	salmeterolo
R03AC13	formoterolo
R03AC14	clenbuterolo
R03AC16	procaterolo

R03AH	associazioni di adrenergici
R03AK	adrenergici ed altri antiasmatici
R03AK	adrenergici e altri antiasmatici
R03AK03	fenoterolo e altri antiasmatici
R03AK04	salbutamolo e altri antiasmatici
R03AK06	salmeterolo e altri antiasmatici
R03AK07*	
R03AK049*	

3.2 Descrizione soggetti

I primi risultati raccolti si possono riassumere nelle tabelle seguenti. Per capire meglio l'andamento del triennio si presentano insieme anche i valori relativi agli anni 1997 e 1998 e 2002.

Nelle tabelle 2 e 3 troviamo elencati i farmaci rispettivamente contro l'asma e la cardiopatia ischemica e la quantità di prescrizioni annuali, nelle tabelle 4 e 5 la distribuzione per mese e anno.

Possiamo identificare i farmaci che sono stati prescritti fino a un certo periodo e in quale anno sono stati introdotti altri. Per quanto riguarda l'asma il farmaco R03AC14 è stato levato dal commercio nel 1999 potrebbe anche essere perché era un farmaco poco usato, mentre R03AK è entrato nel 2001 e R03AK06 R03AK7 e R03AK49 nel 2001. Per quanto riguarda invece la cardiopatia il C01DA38 è stato utilizzato fino al 1998; ci sono farmaci più utilizzati di altri.

* non sono presenti i nome perché tali farmaci non sono presenti nel catalogo dei farmaci 2003

Si ha un aumento annuale delle prescrizioni, non sempre lineare; se guardiamo la distribuzione dei farmaci totale (tab.1) anche qui si nota un aumento del consumo di farmaci con l'aumentare degli anni; nel caso della cardiopatia c'è un incremento del consumo nel 2001 e poi un abbassamento nel 2002, questo è dovuto all'introduzione del ticket e alla sua rimozione l'anno successivo.

Confrontando gli anni si nota lo stesso andamento delle distribuzioni delle prescrizioni che presenta un aumento nel periodo maggio-giugno e un calo nel periodo estivo, quando cioè le persone vanno in ferie e probabilmente acquistano i farmaci prima della partenza, o li comperano nelle zone di villeggiatura.

Tali risultati sono più visibili nei grafici 1, 2 e 3.

Tab.1 Distribuzione per mese e anno dal 1997 al 2002 di tutte le prescrizioni di tutti i farmaci nel Comune di Padova

FREQUENZE						
	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Gennaio	52538	48244	55220	61725	70876	85438
Febbraio	46740	47821	54634	58269	62261	74415
Marzo	47186	50589	58190	61690	69929	75135
Aprile	47472	47472	52127	53216	65341	71043
Maggio	46983	47185	53023	63008	78191	78022
Giugno	44187	47996	55509	59272	73069	70519
Luglio	41861	43039	49381	50495	60403	70806
Agosto	29592	32202	37111	41874	49640	52159
Settembre	42558	46096	50349	54888	60403	68315
Ottobre	46765	50373	54249	59342	72794	75903
Novembre	41955	49376	53648	56079	71658	67542
Dicembre	43644	52258	56030	51931	65260	68007
TOT	531481	562651	629471	671789	799825	857304

	FREQUENZE					
ATC	1997	1998	1999	2000	2001	2002
R03AC02	6876	7503	8110	8224	10016	10133
R03AC03	25	124	139	132	117	87
R03AC04	646	535	513	437	393	293
R03AC12	4395	3593	3346	3782	3353	2602
R03AC13	2613	3784	5282	6124	5323	4629
R03AC14	2	3	0	0	0	0
R03AC16	65	49	50	48	50	31
R03AK	0	0	0	0	138	381
R03AK03	861	777	740	629	656	527
R03AK04	1786	1803	2053	2130	2240	1899
R03AK06	0	0	0	191	3408	4900
R03AK7	0	0	0	0	0	197
R03AK49	0	0	0	0	0	383
TOT	17269	18171	20233	21697	25694	26062

Tab.2 Distribuzione annuale dal 1997 al 2002 delle prescrizioni dei farmaci beta2- agonisti e broncodilatatori nel Comune di Padova

Tab.3 Distribuzione annuale dal 1997 al 2002 delle prescrizioni dei farmaci nitroderivati nel Comune di Padova

	FREQUENZE					
ATC	1997	1998	1999	2000	2001	2002
C01DA02	16859	17932	18656	19376	21043	21611
C01DA05	8	9	5	10	16	3
C01DA08	428	333	305	297	1635	1301
C01DA13	33	19	13	1	0	0
C01DA14	9804	9953	10457	9919	10024	9230
C01DA38	4	10	0	0	0	0
TOT	27136	28256	29436	29603	32718	32145

Tab4. Distribuzione per mese e anno delle prescrizioni dei farmaci beta-agonisti e broncodilatatori nel Comune di Padova

FREQUENZE						
	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Gennaio	1535	1555	1721	2075	2340	2679
Febbraio	1387	1568	1691	1947	2106	2291
Marzo	1479	1645	1870	2029	2207	2376
Aprile	1651	1577	1693	1746	2152	2096
Maggio	1629	1565	1674	2113	2656	2175
Giugno	1415	1425	1732	1819	2236	1910
Luglio	1363	1419	1500	1594	1905	1857
Agosto	928	952	1172	1165	1506	1442
Settembre	1375	1469	1633	1690	1884	2172
Ottobre	1639	1643	1835	1970	2516	2552
Novembre	1380	1608	1782	1855	2334	2199
Dicembre	1488	1745	1930	1694	1852	2313
TOT	17269	18171	20233	21697	25694	26062

Tab.5 Distribuzione annuale dal 1997 al 2002 delle prescrizioni dei farmaci nitroderivati nel Comune di Padova

FREQUENZE						
	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Gennaio	2414	2535	2451	2389	3117	2679
Febbraio	2022	2146	2307	2469	2530	2587
Marzo	2231	2339	2583	2660	2843	2662
Aprile	2390	2406	2492	2253	2772	2533
Maggio	2450	2310	2455	2836	3000	2976
Giugno	2470	2629	2773	2729	3110	2768
Luglio	2303	2408	2538	2420	2710	2802
Agosto	1755	1795	1887	2124	2194	2123
Settembre	2281	2405	2463	2416	2548	2663
Ottobre	2354	2422	2427	2517	2764	2862
Novembre	2196	2337	2545	2523	2688	2540
Dicembre	2270	2524	2515	2267	2442	2581
TOT	27136	28256	29436	29603	32718	32127

Nella tabelle 6 e 7 sono riportati il numero di soggetti a cui ogni anno è stata fatta almeno una prescrizione per l'acquisto di un farmaco contro l'asma e la cardiopatia, il numero medio di prescrizioni in un anno e il massimo e minimo delle prescrizioni annuali. Si può notare come ci sia una aumento in tutti gli anni e in entrambe le malattie dei soggetti malati, mentre la media delle prescrizioni rimane la stessa in tutti gli anni, il massimo non segue una crescita lineare.

I soggetti asmatici sono in numero superiore rispetto ai cardiopatici ma assumono meno farmaci, da ciò si evince come la cardiopatia necessiti di maggiori cure, maggiori medicinali.

Tab.6 Numero di soggetti in ogni a cui è stato prescritto almeno un farmaco beta-agonista o broncodilatatore tra il 1999 e il 2001 , media delle prescrizioni annuali per soggetto e valore massimo e minimo

FREQUENZE						
	1997	1998	1999	2000	2001	2002
n° soggetti	6081	6838	7654	8188	9586	9733
media prescrizioni per soggetto	2.8	2.6	2.6	2.6	2.7	2.7
Min	1	1	1	1	1	1
Max	46	43	63	46	49	54

Tab.7 Numero di soggetti in ogni a cui è stato prescritto almeno un farmaco nitroderivato tra il 1999 e il 2001, media delle prescrizioni annuali per soggetto e valore massimo e minimo

FREQUENZE						
	1997	1998	1999	2000	2001	2002
n° soggetti	4225	4536	4541	4716	5201	4970
media prescrizioni per soggetto	6.4	6.2	6.5	6.2	6.3	6.5
Min	1	1	1	1	1	1
Max	55	71	58	64	48	34

Grafico 1: DISTRIBUZIONE DELLE PRESCRIZIONI TOTALI NEL PERIODO 1999-2001 NEL COMUNE DI PADOVA

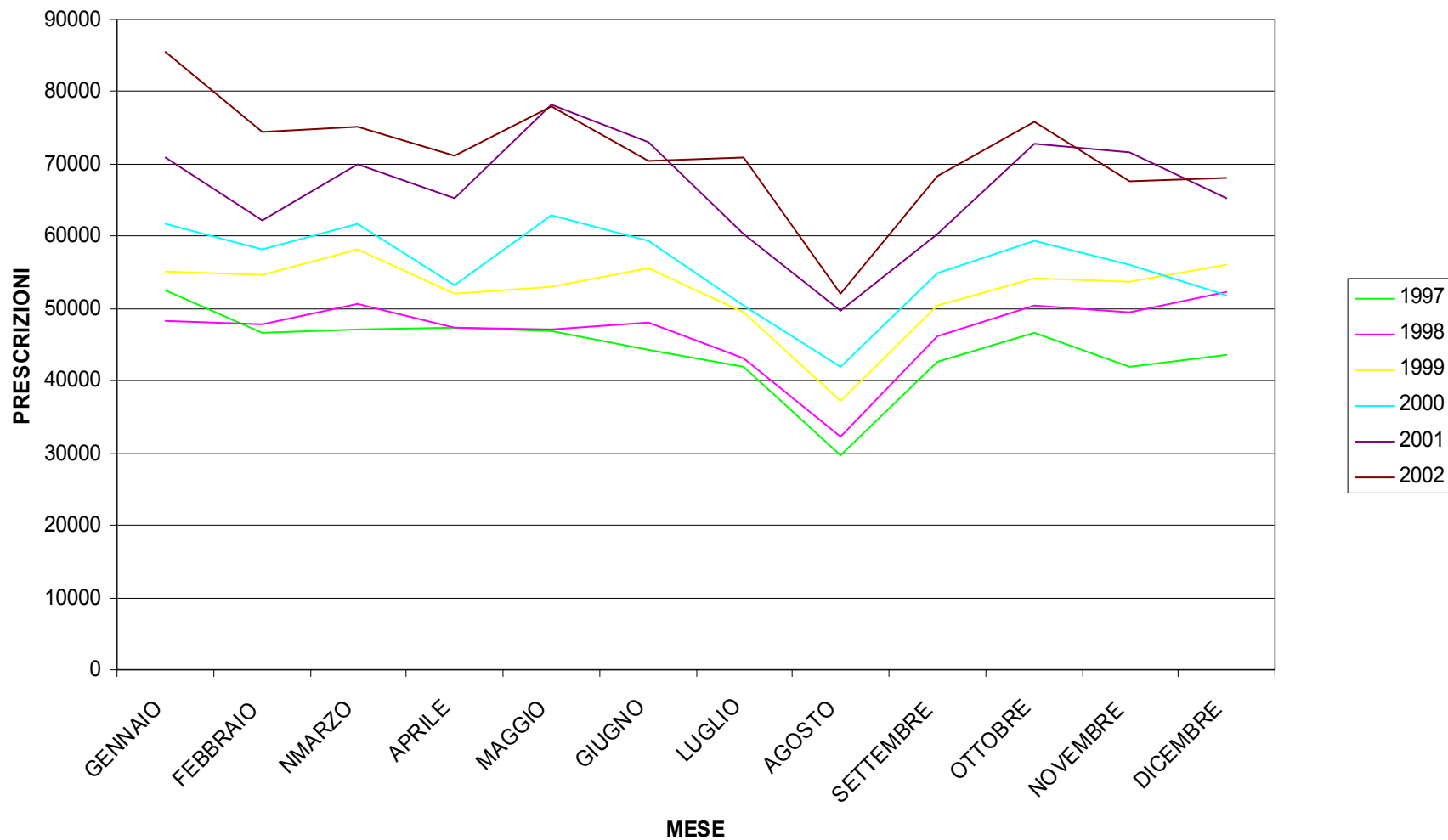


Grafico 2: DISTRIBUZIONE DELLE PRESCRIZIONI DI BETA-AGONISTI E BRONCODILATATORI NEL PERIODO 1999-2001 NEL COMUNE DI PADOVA

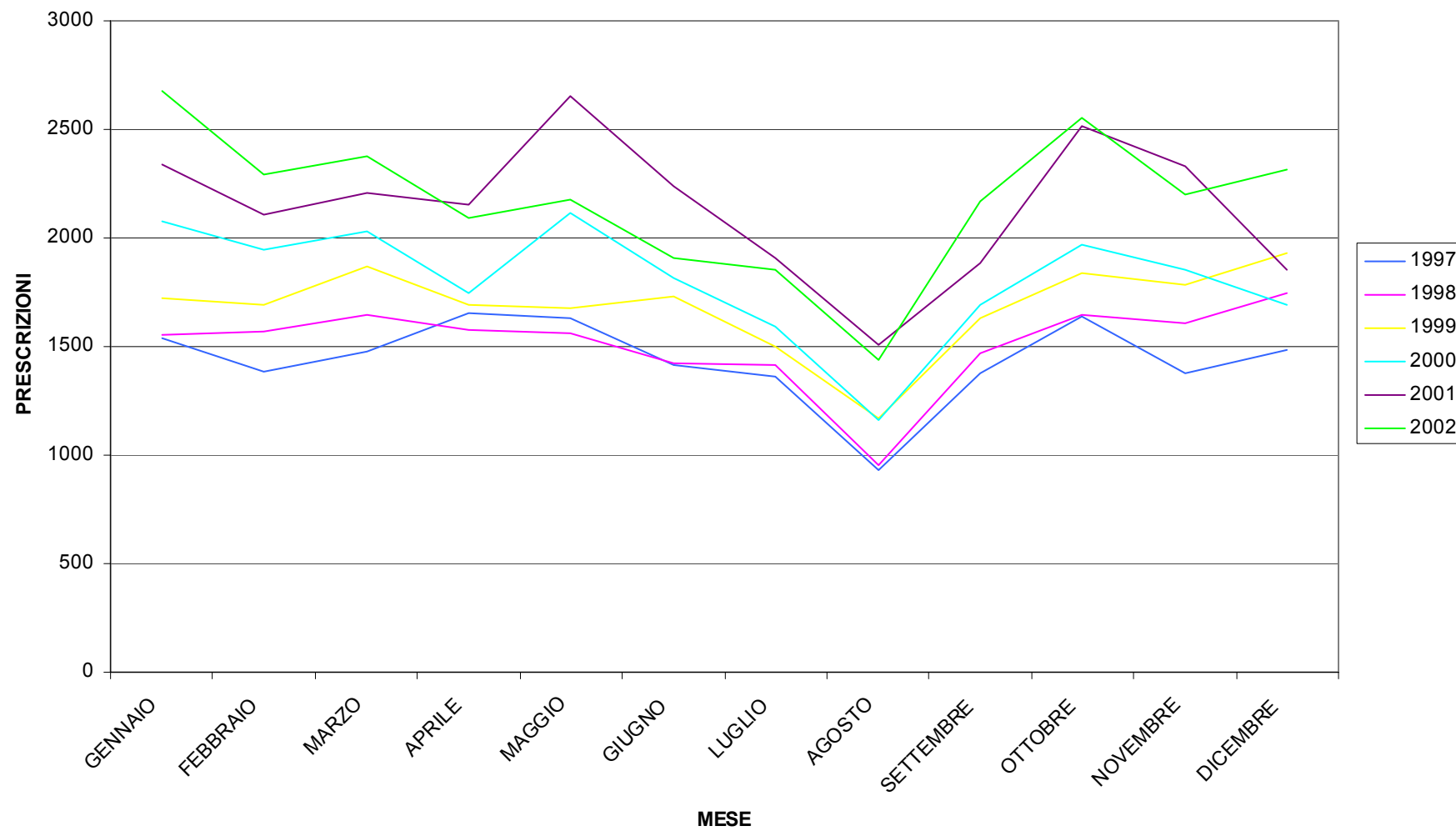
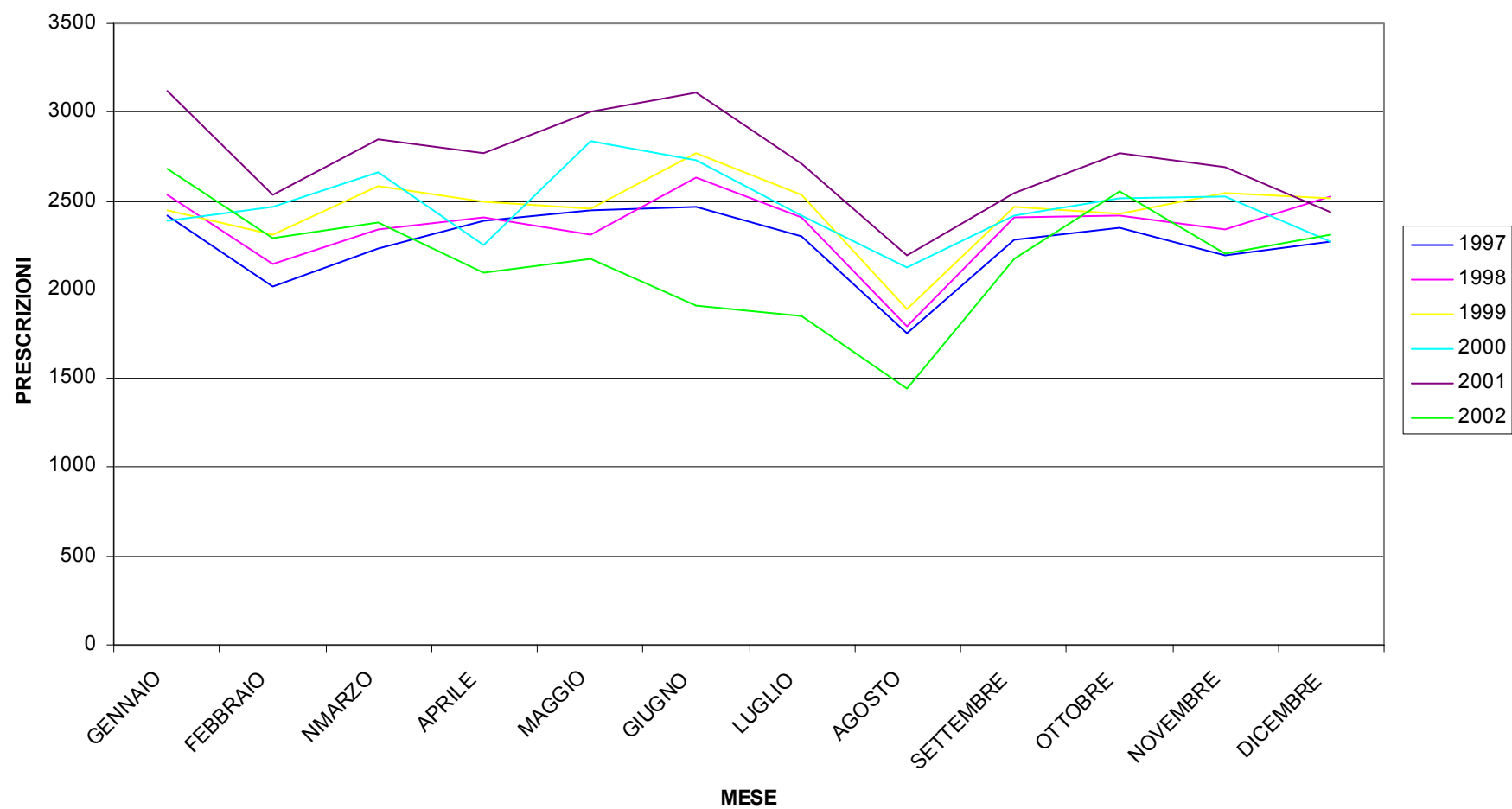


Grafico 3: DISTRIBUZIONE DELLE PRESCRIZIONI DI NITRODERIVATI NEL PERIODO 1999-2001 NEL COMUNE DI PADOVA



3.3 Dataset di tutti i soggetti del triennio

Una volta individuati i farmaci si è passati all'individuazione dei soggetti. L' ULSS ha fornito vari database, uno per ogni anno dal 1997 al 2002, contenenti il codice della struttura erogante (farmacia), il codice del medico prescrivente, il codice sanitario, il codice fiscale, il sesso, la data di nascita dell'assistito, la data di vendita per ogni prescrizione, il codice del farmaco, l'ATC, quante confezioni in ogni prescrizione, la descrizione del farmaco cioè il nome completo, e una serie di informazioni sulla residenza presente e precedente del soggetto. Non tutti i campi sono stati utilizzati per questo studio perché non davano alcun contributo.

L'identificazione dei soggetti è avvenuta tramite il codice sanitario, grazie al quale si sono potuti incrociare i database dei vari anni e trovare i soggetti presenti in più anni. Alcune informazioni non erano presenti ma si è risaliti ad esse utilizzando le funzioni del programma Access e SAS; l'età ad esempio è stata calcolata come differenza tra la prima data di vendita, la prima volta cioè in cui compare l'individuo, e la data di nascita, per cui si deduce che l'età riportata nelle tabelle seguenti non è sempre l'età reale che la persona ha nel determinato anno ma quella alla prima prescrizione.

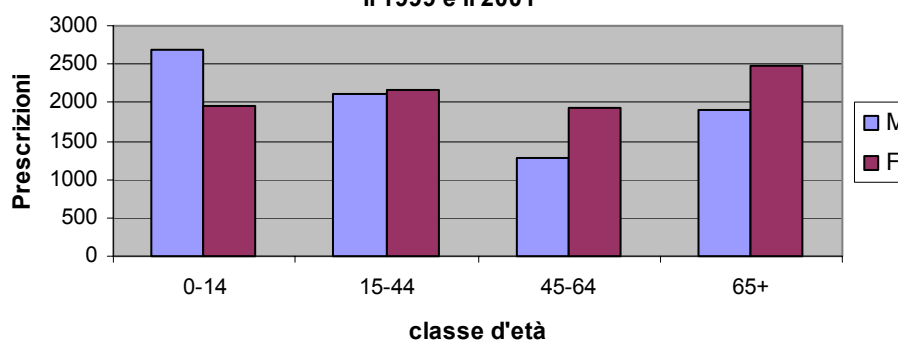
Per prima cosa sono stati raggruppati i soggetti presenti nel triennio 1999-2001 per codice sanitario ottenendo un dataset di 67624 record per gli asmatici e di 91758 per i cardiopatici che presentavano ripetizioni di soggetti quante erano le prescrizioni. Per individuare i singoli soggetti si è fatta una selezione in base alla prima data di vendita del farmaco, ottenendo alla fine un database in access contenente per ogni soggetto la data di nascita, la prima data di vendita, in quale anno era presente e quante prescrizioni aveva per ogni anno e quelle di tutti e tre gli anni. Successivamente è stato esportato in SAS dove i soggetti sono stati suddivisi per fasce d'età. Gli individui a cui nel corso del triennio è stato

prescritto almeno un farmaco per l'asma e per la cardiopatia sono rispettivamente 16508 e 7688.

Tab 8 Distribuzione per sesso ed età dei soggetti a cui è stato prescritto almeno un broncodilatatore o beta-agonista tra il 1999 e il 2001

FREQUENZE ASMATICI						
	Classi d'età					
Sesso	0-14	15-44	45-64	65+	TOT	%
M	2680	2108	1284	1914	7986	48.38
F	1961	2171	1924	2466	8522	51.62
TOT	4641	4279	3208	4380	16508	100.00
%	28.11	25.92	19.43	26.53	100.00	

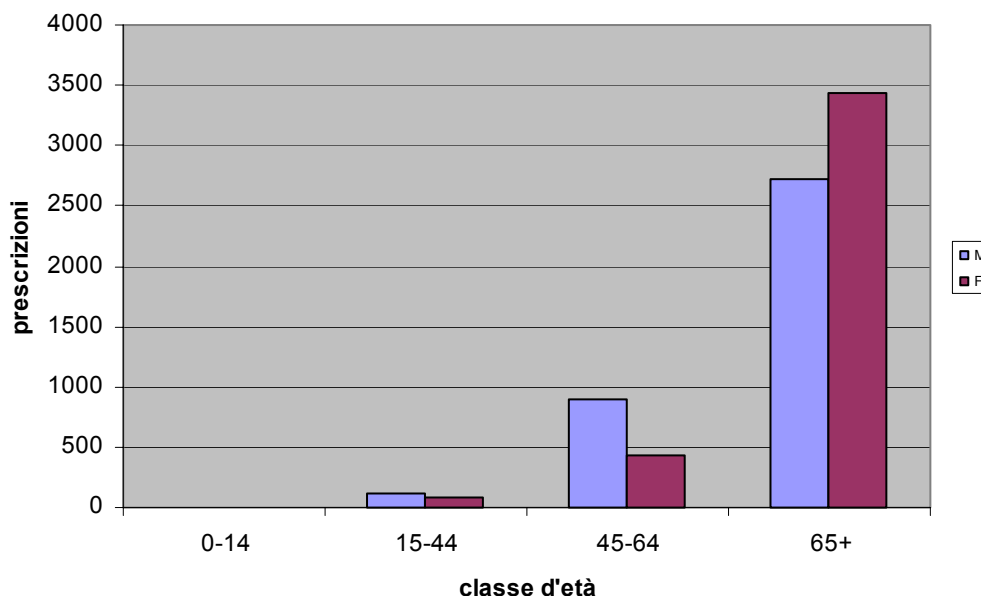
Grafico 4: Istogramma della distribuzione per sesso ed età dei soggetti asmatici che hanno ricevuto almeno una prescrizione tra il 1999 e il 2001



Tab 9 Distribuzione per sesso ed età dei soggetti a cui è stato prescritto almeno un nitroderivato tra il 1999 e il 2001

FREQUENZE CARDIOPATICI						
	Classi d'età					
Sesso	0-14	15-44	45-64	65+	TOT	%
M	7	116	895	2724	3742	48.69%
F	4	83	428	3431	3946	51.33%
TOT	11	199	1323	6155	7688	100.00%
%	0.14%	2.59%	17.21%	80.06%	100.00%	

Grafico 5: Istogramma della distribuzione per sesso ed età dei cardiopatici che hanno ricevuto almeno una prescrizione di nitroderivati nel periodo 1999-2001



Dalle tabelle 8 e 9 e dai grafici 4 e 5 possiamo evincere che l'asma è una malattia che colpisce tutte le fasce d'età, particolarmente l'età dell'infanzia e della pubertà (28.11%) e la vecchiaia (25.53%). Nel primo periodo di vita sono più i maschi a soffrire che le femmine, cosa che si inverte nelle età successive; in generale si ha un 48.38% di presenza maschile contro il 51.62% di presenza femminile.

La cardiopatia invece è una malattia che colpisce maggiormente gli adulti (il 17.21% dei soggetti tra 45 e 64 anni e l'80.06% dei soggetti con più di 65 anni d'età.) Fino a 64 anni sono più colpiti i maschi, da 65 in poi le femmine; in generale sono ci sono più femmine cardiopatiche che maschi, il 51.33% contro il 48.69%, anche se la differenza non è molta.

La tabella 10 raggruppa alcune informazioni sui soggetti selezionati. Gli asmatici hanno una media di 2 ricette e i cardiopatici di 5; il 25% di entrambi i gruppi hanno una ricetta , che rimane tale anche per la mediana (il 50%) degli asmatici, mentre diventano 4 per i cardiopatici. Il 75 % degli asmatici ha 2 ricette mentre i cardiopatici 8.

Tab. 10 Sintesi delle prescrizioni per soggetti cardiopatici e asmatici che hanno assunto almeno un farmaco nel periodo 1999-2001

	Asma	Cardiopatìa
Media ricette	2	5
Max	43	57
3°Q	2	8
2°Q	1	4
1°Q	1	1
min	1	1

3.3.1 Incidenza e prevalenza

Per studiare la coorte e metterla in relazione con la popolazione da cui è stata tratta e per vederne l'impatto, verranno usati i tassi di prevalenza e incidenza.

La prevalenza è esprimibile come la proporzione di casi presenti in un dato istante (x) o in un periodo definito (t(1)-t(0)) nella popolazione di studio:

$$P(x) = P(x) / N(x)$$

con $P(x)$ la proporzioni di casi esistenti al tempo x, $P(x)$ il numero di casi esistenti al tempo x e $N(x)$ il numero di soggetti della popolazione a cui i casi appartengono (comprendente anche loro).

L'incidenza è esprimibile invece come la proporzione di nuovi casi insorti in un determinato periodo o in un istante nella popolazione oggetto di studio:

$$P(x) = I(x) / N(x)$$

con $P(x)$ la proporzioni di nuovi casi esistenti al tempo x , $I(x)$ il numero di nuovi casi esistenti al tempo x e $N(x)$ il numero di soggetti della popolazione a cui i casi appartengono (comprendente anche loro). Prevalenza e incidenza sono collegati tra loro perché un caso incidente è, appena verificato, un caso prevalente e tale rimane fino alla guarigione o morte. In regime stabile il legame tra le due misure è dato da

$$P = It$$

dove t è la durata media della malattia. Per una malattia cronica, senza guarigione, t è la sopravvivenza media dall'esordio della malattia.

Nelle tabelle seguenti i tassi sono stati calcolati ponendo al numeratore i casi persistenti (il numero di soggetti che in quell'anno hanno ricevuto prescrizioni) o i prevalenti (il numero di soggetti che per la prima volta in quell'anno hanno ricevuto prescrizioni) e al denominatore la popolazione generale $N(x)$, cioè la popolazione residente nel Comune di Padova alla data del 01/01/2001. Dal momento che non c'è una grande variazione nella numerosità dei residenti nel Comune di Padova nel corso dei tre anni., è stato utilizzato lo stesso denominatore per le stime di tutto il triennio.

*Asma***Tab. 11 Stima dei tassi di prevalenza per sesso ed età : gli asmatici prevalenti sulla popolazione residente nel Comune di Padova alla data del 01/01/2001**

Prevalenza asma					
1999					
	0-14	15-44	45-64	65+	TOT
M	9,6	2,2	2,4	7,1	3,8
F	6,9	2,3	3,1	5,2	3,5
TOT	8,3	2,2	2,7	5,9	3,7
2000					
M	10,2	2,3	2,6	6,3	4,0
F	7,6	2,5	3,2	4,9	3,8
TOT	8,9	2,4	2,9	5,4	3,9
2001					
M	12,6	2,9	2,9	7,1	4,8
F	9,1	3,1	3,7	5,2	4,4
TOT	10,9	3,0	3,3	5,9	4,6

L'asma, come detto anche in precedenza, a Padova colpisce di più i bambini tra 0 e 14 anni e gli anziani (rispettivamente 8.3 e 5.3), in questi due gruppi sono più presenti i maschi, mentre negli altri le femmine. Sul totale comunque sono i maschi i più prevalenti. Come ci si aspettava, la prevalenza complessivamente cresce nel corso dei tre anni (3.7, 3.9, 4.6) e in tutte le fasce d'età , eccetto nel 2000 dove diminuisce negli ultrasessantacinquenni (tab.11).

Tra gli incidenti non compaiono quelli del 1999 perché sono tutti i soggetti . Guardando i tassi del totale non c'è una grande differenza tra i maschi e le femmine, anzi nel 2001 non esiste. Nel 2000 i maschi hanno un'incidenza maggiore solo nella classe 0-14, nelle due fasce successive predominano le femmine, mentre gli ultrasessantacinquenni hanno uguale incidenza. Nel 2001 invece l'incidenza maschile è maggiore anche nella fascia 65+. I malati di asma aumentano di anno in anno, da 1.5% nel 2000 a 2.1% nel 2001 (Tab.12).

Tab.12 Stima dei tassi di incidenza per sesso ed età : gli asmatici incidenti sulla popolazione residente nel comune di Padova alla data del 01/01/2001

Incidenza asma					
2000					
	0-14	15-44	45-64	65+	TOT
M	4,5	0,9	0,9	1,5	1,4
F	3,8	1,1	1,1	1,5	1,5
TOT	4,2	1,0	1,0	1,5	1,5
2001					
M	6,6	1,4	1,2	2,5	2,1
F	5,3	1,6	1,7	2,0	2,1
TOT	5,9	1,5	1,4	2,2	2,1

Cardiopatía ischemica

A differenza dell'asma i cardiopatici sono assenti o quasi nelle prime due classi d'età, per poi aumentare nelle altre, tanto che l' 8.3% dei residenti nel Comune di Padova soffre di cardiopatía nel 1999, l' 8.6% nel 2000 e il 9.3% nel 2001: c'è un incremento maggiore tra il 2000 e il 2001 rispetto al 1999 e 2000, perché, come detto nei capitoli precedenti, c'è stata l'introduzione del ticket per cui molte più persone hanno usufruito dei farmaci. (Tab.13).

Non ci sono molti nuovi casi l'anno, i valori più alti si riscontrano tra gli ultra-sessantacinquenni.(Tab .14).

Tra i due sessi non si notano grandi differenze nei tassi, eccetto nei prevalenti tra 45 e 64 anni, dove la percentuale maschile è maggiore.

Tab. 13 Stima dei tassi di prevalenza per sesso ed età: i cardiopatici prevalenti sulla popolazione residente nel Comune di Padova alla data del 01/01/2001

Prevalenza cardiopatia					
1999					
	0-14	15-44	45-64	65+	TOT
M	0,0	0,1	1,9	9,9	2,3
F	0,0	0,0	0,6	7,4	2,1
TOT	0,0	0,1	1,2	8,3	2,2
2000					
M	0,0	0,1	1,9	10,1	2,3
F	0,0	0,1	0,7	7,7	2,2
TOT	0,0	0,1	1,3	8,6	2,2
2001					
M	0,0	0,1	2,3	10,8	2,6
F	0,0	0,1	0,8	8,4	2,4
TOT	0,0	0,1	1,5	9,3	2,5

Tab. 14 Stima dei tassi di incidenza per sesso ed età : i cardiopatici incidenti sulla popolazione residente nel Comune di Padova alla data del 01/01/2001

Stima dei tassi di incidenza					
2000					
	0-14	15-44	45-64	65+	TOT
M	0,0	0,1	0,4	1,3	0,4
F	0,0	0,0	0,3	0,9	0,3
TOT	0,0	0,1	0,3	1,1	0,4
2001					
M	0,0	0,1	0,9	3,1	0,8
F	0,0	0,1	0,4	2,5	0,8
TOT	0,0	0,1	0,6	2,7	0,8

3.4 Suddivisione in base agli anni di presenza

Questi soggetti sono stati suddivisi in tre gruppi a seconda di quanti anni hanno acquistato farmaci, se uno due o tutti e tre gli anni. Nei flussi dei grafici 6 e 7 sono riportate tali suddivisioni.

Tab. 15 Indicatori di posizione per i soggetti asmatici che durante il periodo 1999-2001 hanno assunto farmaci per un anno, per due anni o per tre anni

	Presenti tre anni*	Presenti due anni*	Presenti un anno
N soggetti	2897	3126	10485
Media prescrizioni	4.7	2	1.3
Max	43	26	20
3°Q	6	2	1
2°Q (mediana)	4	1.5	1
1°Q	1	1	1
Min	1	1	1

Tab. 16 Indicatori di posizione per i soggetti cardiopatici che durante il periodo 1999- 2001 hanno assunto farmaci per un anno, per due anni o per tre anni

	Presenti tre anni*	Presenti due anni	Presenti un anno
N soggetti	2652	1466	3570
Media prescrizioni	8.2	5.6	2.8
Max	57	21	27
3°Q	11	8	3
2°Q (mediana)	8	5	1
1°Q	6	3	1
Min	1	1	1

* valori annuali

Grafico 6: Flusso dei soggetti che hanno assunto broncodilatatori e beta agonisti nel periodo 1999-2001

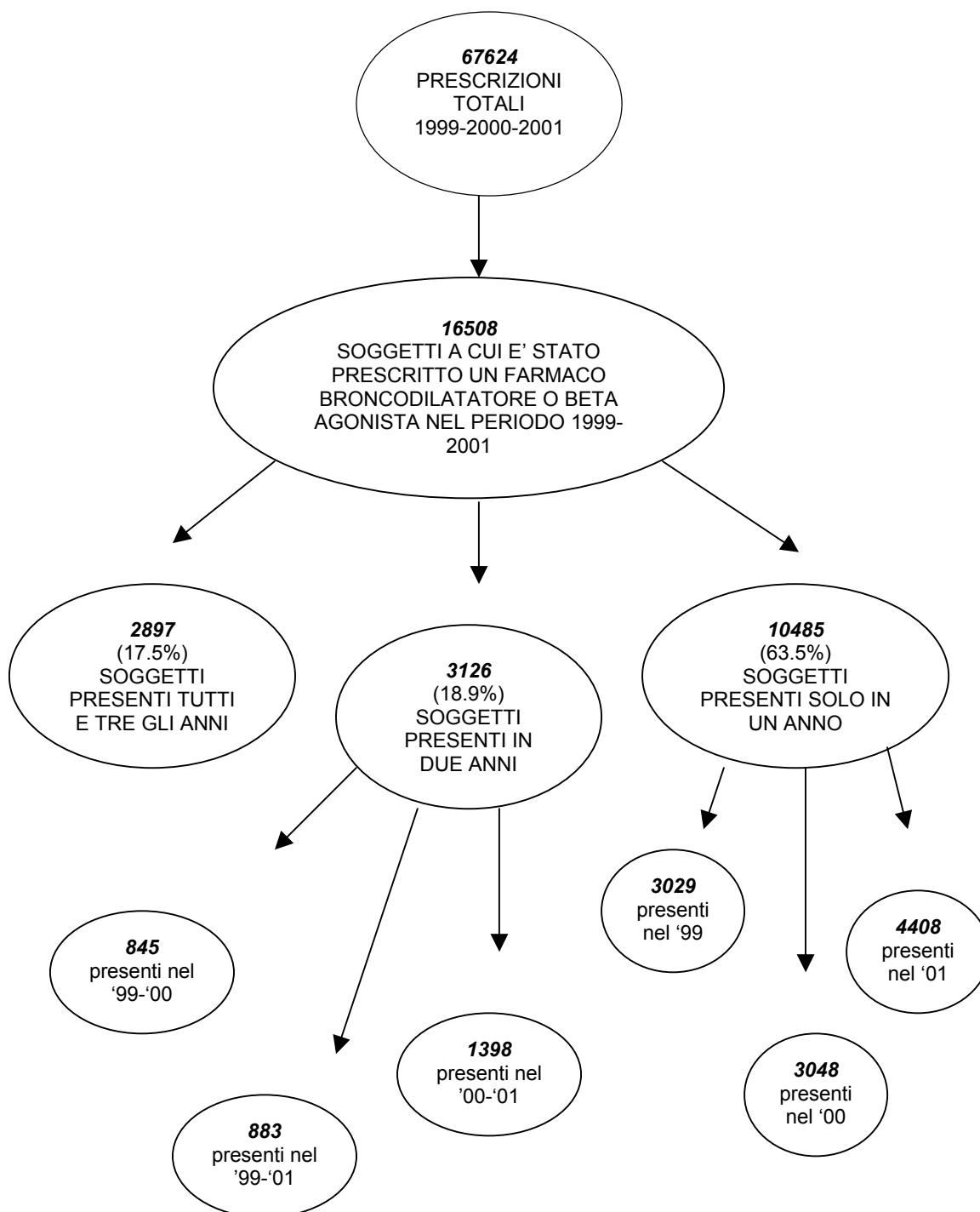
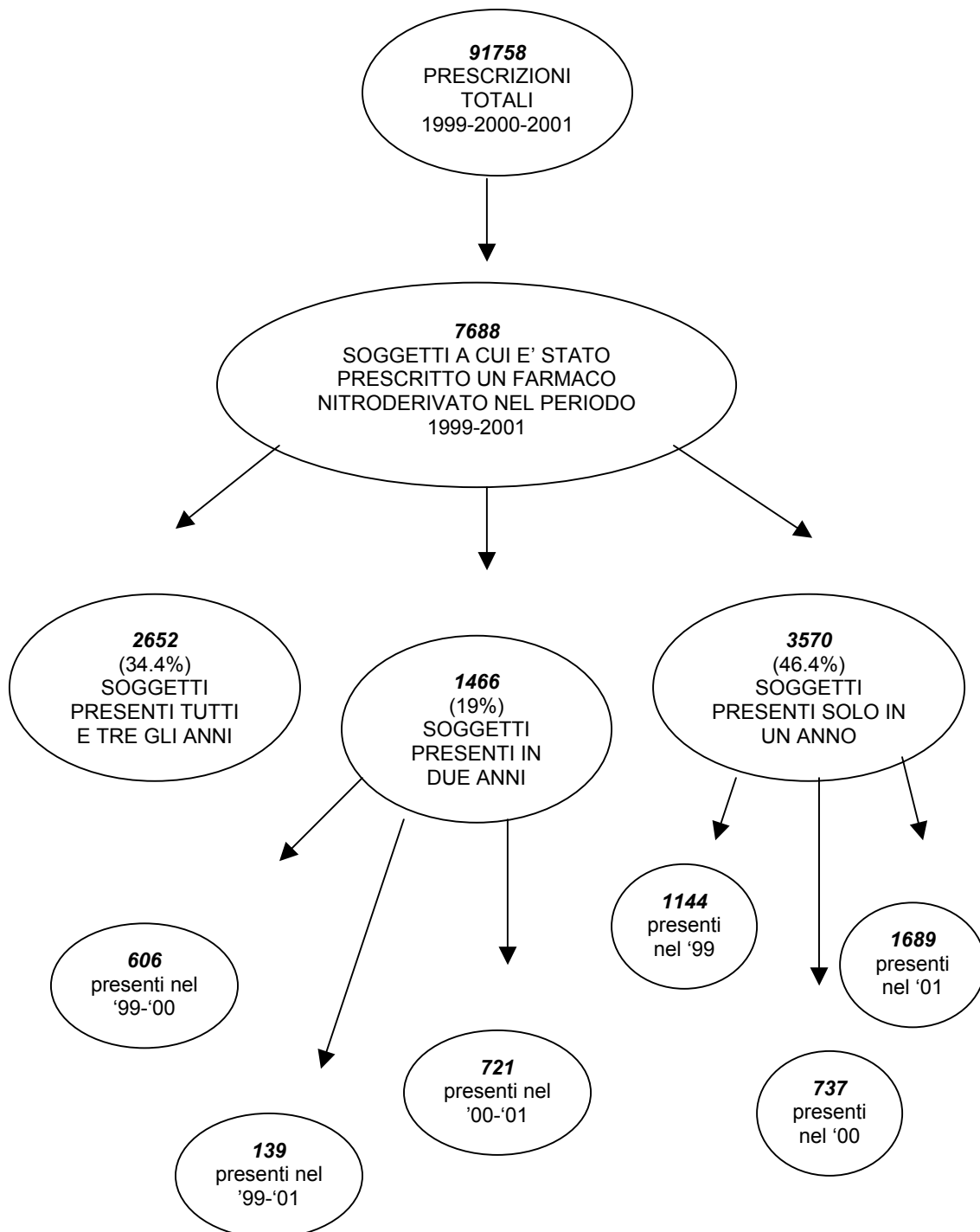


Grafico 7: Flusso dei soggetti che hanno assunto nitroderivati nel periodo 1999-2001



3.4.1 Soggetti presenti un anno

Asma

Per quanto riguarda l'asma, dei 16508 soggetti che hanno assunto broncodilatatori o beta-agonisti nel periodo 1999-2001, a 10485, cioè il 63.5% , è stato prescritto in media un farmaco solo per un anno, al massimo hanno avuto 20 prescrizioni , 3029 nel 1999, 3048 nel 2000 e 4408 nel 2001 (Tab. 15 e 17).

In tutti e tre gli anni c'è una percentuale di poco maggiore di donne, con il passare degli anni aumentano anche i soggetti (tab. 17); la distribuzione per età segue lo stesso andamento rilevato nella tabella 8 (Tab.18 e grafico 8), cioè maschi più presenti delle femmine nella fascia 0-14, mentre nelle fasce successive la situazione è inversa.

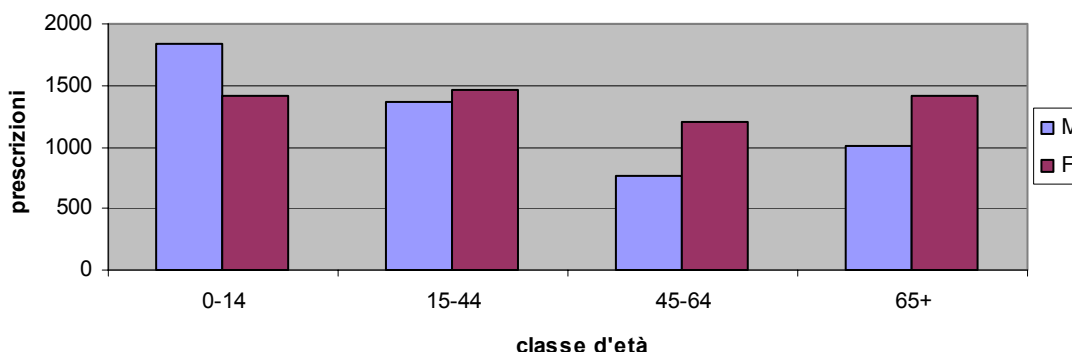
Tab. 17 Distribuzione numerica e percentuale per sesso ed anno delle prescrizione dei soggetti a cui è stato prescritto in uno solo anno del triennio 1999-2001 almeno un farmaco broncodilatatore o beta-agonista

FREQUENZE						
	1999	%	2000	%	2001	%
M	1435	47.38	1421	46.62	2117	48.03
F	1594	52.62	1627	53.38	2291	51.97
TOT	3029	100.00	3048	100.00	4408	100.00

Tab. 18 Distribuzione per sesso ed età dei soggetti asmatici a cui è stato prescritto in un solo anno del triennio un farmaco

FREQUENZE						
	0-14	15-44	45-64	65+	TOT	%
M	1834	1363	766	1010	4973	47.43
F	1421	1469	1200	1422	5512	52.57
TOT	3255	2832	1966	2432	10485	100.00
%	31.04	27.01	18.75	23.20	100.00	

Grafico 8: Istogramma della distribuzione per sesso ed età dei soggetti asmatici che hanno ricevuto prescrizioni un solo anno



Cardiopatía ischemica

Per quanto riguarda la cardiopatía invece, dei 7688 soggetti cui è stato prescritto almeno un farmaco nel periodo 1999-2001 (di cui 1144 presenti nel 1999, 737 nel 2000 e 1689 nel 2001), 3570 (il 46.4 %) sono presenti un solo anno con una media di 3 farmaci fino a un massimo di 27. Tra questi soggetti alcuni possono avere smesso perché morti o perché trasferiti, è poco probabile che abbiano interrotto la cura perché guariti in quanto la cardiopatía è una malattia che non scompare

Dalla tab.16 si nota come ai soggetti abbiano ricevuto in media circa 3 prescrizioni, al massimo 27.

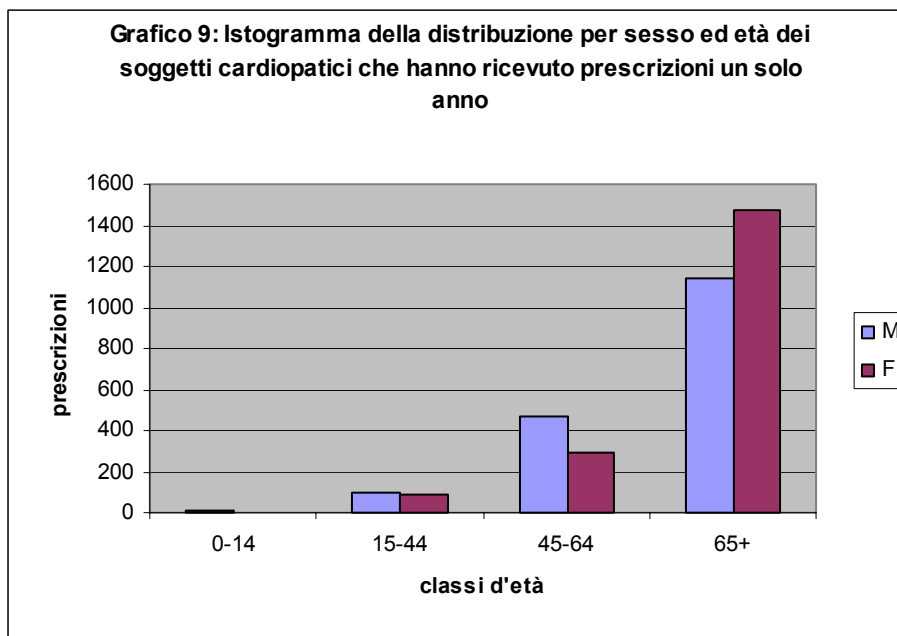
Anche per i cardiopatici , si nota una maggiore presenza femminile, anche se a partire dai 65 anni le femmine sono più presenti dei maschi, è evidente un aumento dei soggetti nel corso del triennio (tab. 19) e una distribuzione per età simile a quella evidenziata nella tabella 9 (tab. 20).

Tab. 19 Distribuzione numerica e percentuale per sesso ed anno delle prescrizione dei soggetti a cui è stato prescritto in uno solo anno del triennio 1999-2001 almeno un farmaco nitroderivato

FREQUENZE						
	1999	%	2000	%	2001	%
M	561	49.04	342	46.40	813	48.13
F	583	50.96	395	53.60	876	51.87
TOT	1144	100.00	737	100.00	1689	100.00

Tab.20 Distribuzione per sesso ed età dei soggetti cardiopatici a cui è stato prescritto in un solo anno del triennio un farmaco

FREQUENZE						
	0-14	15-44	45-64	65+	TOT	%
M	7	96	471	1142	1716	48.07
F	4	83	295	1472	1854	51.93
TOT	11	179	766	2614	3570	100.00
%	0.31	5.01	21.46	73.22	100.00	



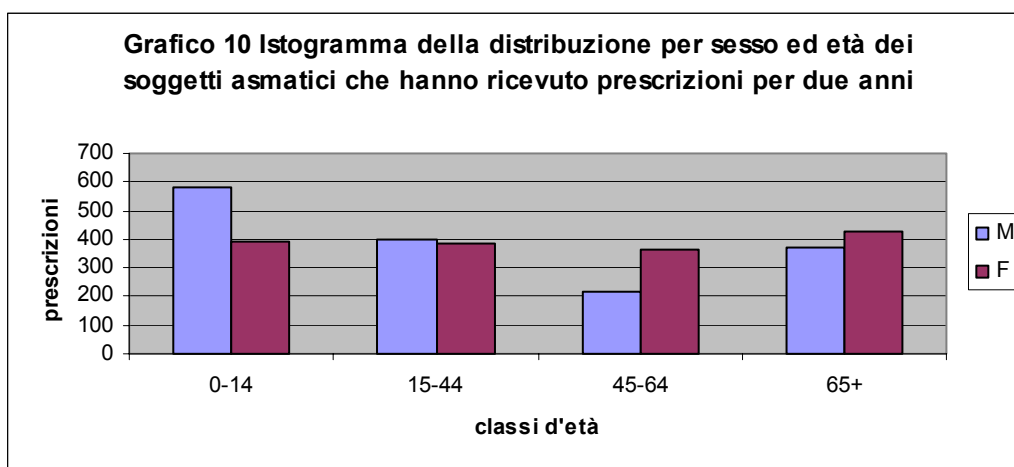
3.4.2 Soggetti presenti due anni

Asma

Il 18.9% , cioè 3126 soggetti, hanno ricevuto in media 2 prescrizioni per due anni: 845 hanno acquistato i farmaci nel 1999 e 2000, 883 li hanno acquistati nel 1999 e 2001 (questi possono essere considerati asmatici non gravi perché probabilmente fanno poco uso del farmaco che può quindi durare loro anche un anno), e 1398 li hanno acquistati nel 2000 e 2001, di questi 801 hanno continuato anche nel 2002 gli altri no, e possono essere morti , essersi trasferiti o aver interrotto la cura. I maschi sono più frequenti nelle prime due classi d'età, mentre le femmine nelle successive (Tab 21 e grafico 10)).

Tab. 21 Distribuzione per sesso ed età dei soggetti asmatici a cui è stato prescritto in due anni del triennio un farmaco broncodilatatore o beta-agonista

FREQUENZE						
	0-14	15-44	45-64	65+	TOT	%
M	578	397	220	371	1566	50.10
F	390	383	361	426	1560	49.90
TOT	968	780	581	797	3120	100.00
%	30.97	24.95	18.59	25.50	100.00	

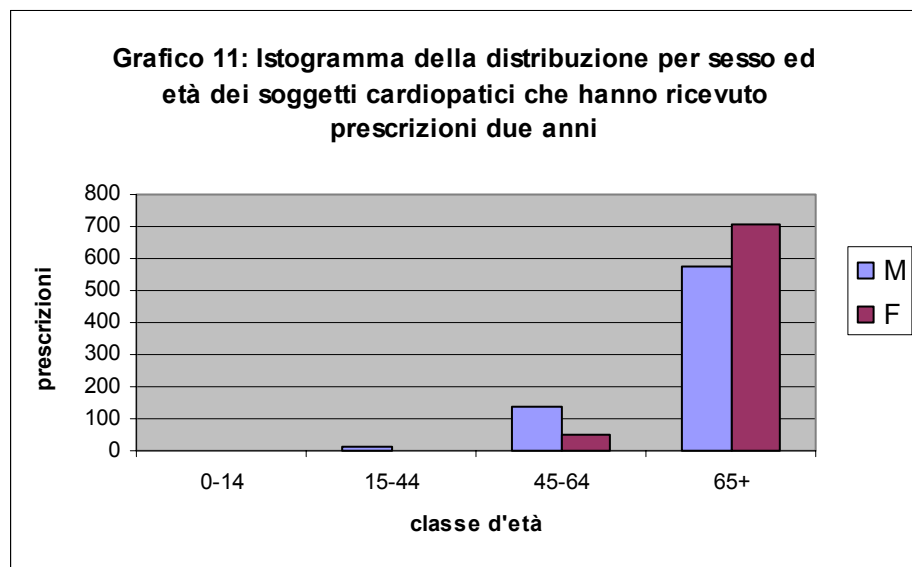


Cardiopatìa

Il 19%, cioè 1466 soggetti, è presente in due anni con una media di 6 prescrizioni all'anno fino ad un massimo di 21. Tra questi 606 sono presenti nel 1999 e 2000, 139 nel 1999 e 2001, 721 nel 2000 e 2001, di questi ultimi 497 hanno continuato ad assumere farmaci anche nel 2002, gli altri no; nel caso della cardiopatìa è difficile che quelli che non continuano abbiano interrotto la cura. Anche qui si nota come i maschi siano più frequenti nelle classi d'età 15-44 e 45-64, mentre le femmine nella classe 65+ (Tab. 22 e grafico 11).

Tab. 22 Distribuzione per sesso ed età dei soggetti cardiopatici a cui è stato prescritto in due anni del triennio un farmaco nitroderivato

FREQUENZE						
	0-14	15-44	45-64	65+	TOT	%
M	0	10	137	577	714	48.70
F	0	0	48	704	752	51.30
TOT	0	10	185	1271	1466	100.00
%	0.0	0.68	12.62	86.70	100.00	



Di seguito saranno evidenziati gli andamenti della distribuzione di farmaci nella categoria biennio e inoltre come si distribuiscono i soggetti all'interno di questa.

Le tabelle 23 e 24 sono state create tramite delle query in Access in cui si chiedevano tra i soggetti presenti in due anni, quali avessero acquistato un farmaco nel mese, e quante ricette erano state emesse in quel mese tra i soggetti presenti in due anni.

Anche qui si può notare lo stesso andamento delle tabelle del capitolo 2, cioè una diminuzione di ricette durante il periodo estivo, e un incremento annuale.

E' interessante notare come nel caso dei cardiopatici si ha che nel 2000 sono state fatte più ricette e ci sono più soggetti che acquistano, questo si può spiegare perché nel 2000 ci sono sia i soggetti che sono per il secondo anno presenti (il primo è il 1999), sia quelli che sono per il primo anno (il secondo è il 2001).

Nei grafici poi sono riportati i valori sopra analizzati.

Tab. 23 Distribuzione per mese e anno dei soggetti asmatici e delle prescrizioni di beta-agonisti o broncodilatatori ricevute in due anni del triennio '99-'01

FREQUENZE						
	1999		2000		2001	
	prescrizioni	soggetti	prescrizioni	soggetti	prescrizioni	soggetti
Gennaio	255	230	398	351	476	421
Febbraio	263	239	365	317	420	374
Marzo	295	265	403	359	424	378
Aprile	286	257	357	324	460	425
Maggio	271	240	435	370	552	467
Giugno	272	234	349	300	411	355
Luglio	203	175	293	254	336	291
Agosto	165	144	194	171	248	224
Settembre	250	224	337	294	335	296
Ottobre	295	266	459	390	498	421
Novembre	299	262	446	403	451	391
Dicembre	334	287	378	327	337	304
TOT	3188	2823	4414	3860	4948	4347

Tab. 24 Distribuzione per mese e anno dei soggetti asmatici e delle prescrizioni di beta-agonisti o broncodilatatori ricevute in due anni del triennio '99-'01

FREQUENZE						
	1999		2000		2001	
	prescrizioni	soggetti	prescrizioni	soggetti	prescrizioni	soggetti
Gennaio	326	292	447	398	567	485
Febbraio	306	271	470	412	456	399
Marzo	369	319	462	404	502	440
Aprile	338	293	433	384	459	398
Maggio	308	274	530	440	486	416
Giugno	378	330	498	422	458	398
Luglio	381	312	444	381	434	365
Agosto	271	243	406	352	346	298
Settembre	359	321	456	414	365	329
Ottobre	375	322	497	428	411	362
Novembre	391	351	536	458	379	335
Dicembre	398	352	493	445	356	321
TOT	4200	3680	5672	4938	5219	4546

**Grafico 12 :DISTRIBUZIONE PER MESE E ANNO DELLE PRESCRIZIONI DI BETA AGONISTI E BRONCODILATATORI
DEI SOGGETTI ASMATICI PRESENTI DUE ANNI**



Grafico 13: DISTRIBUZIONE PER MESE E ANNO DELLE PRESCRIZIONI DI NITRODERIVATI DI SOGGETTI CARDIOPATICI PRESENTI IN DUE ANNI

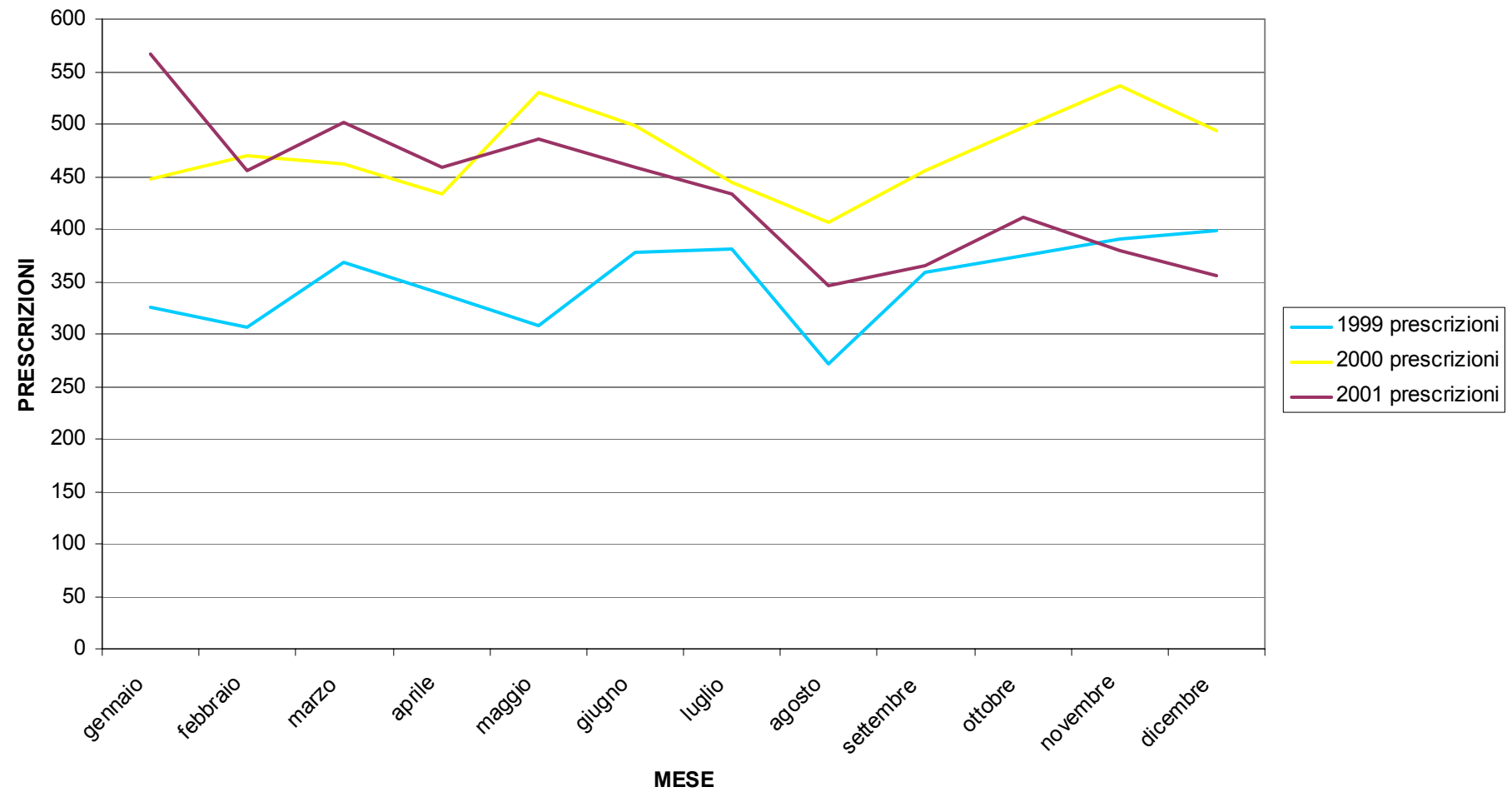
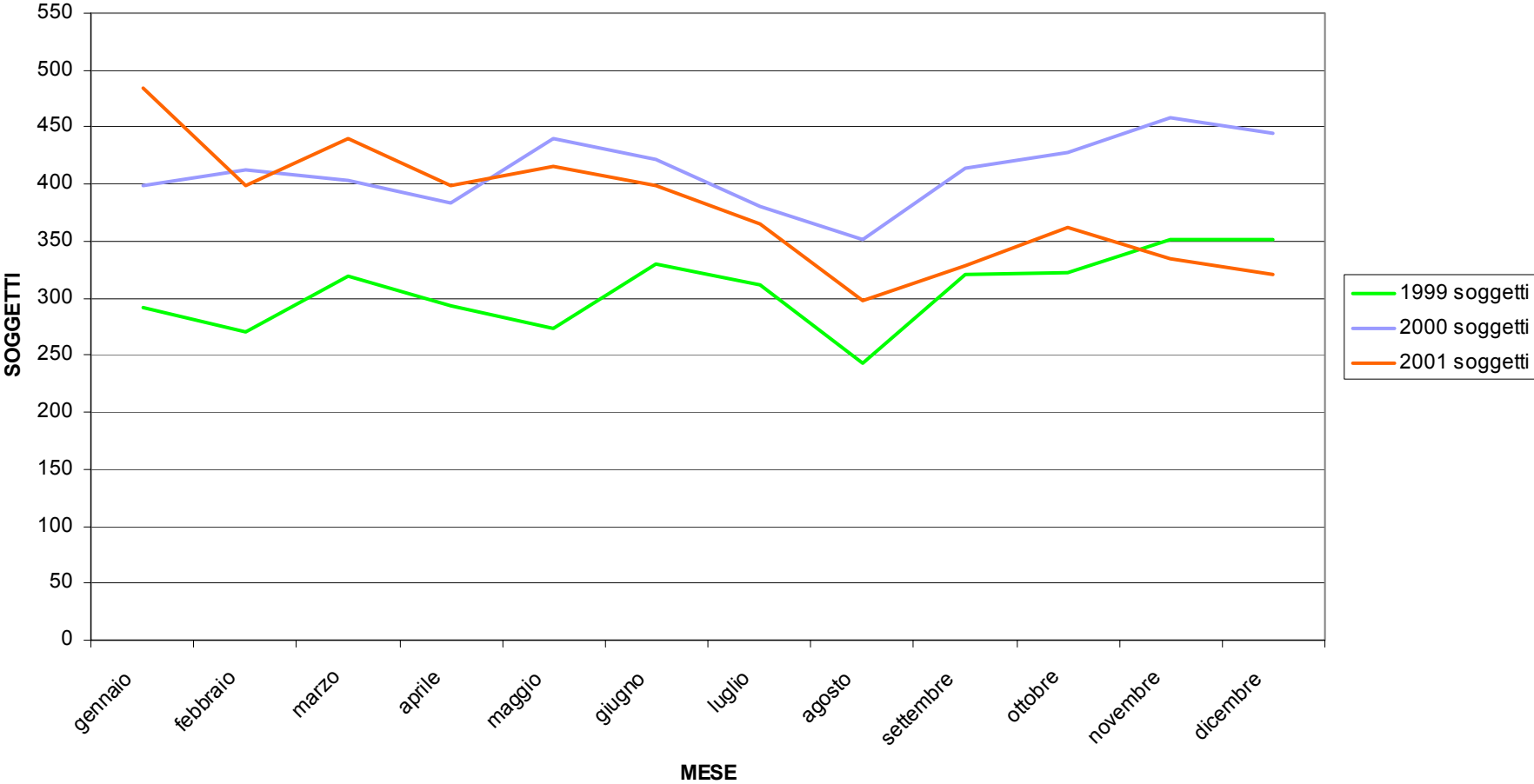


Grafico 14: DISTRIBUZIONE PER MESE E ANNO DEI SOGGETTI ASMATICI CHE HANNO RICEVUTO PRESCRIZIONE IN DUE ANNI



Grafico 15 : DISTRIBUZIONE PER MESE E ANNO DEI SOGGETTI CARDIOPATICI ACHE HANNO RICEVUTO PRESCRIZIONI IN DUE ANNI



3.4.3 Soggetti presenti tre anni

Dal momento che lo studio verte su una coorte di soggetti che sono veramente sofferenti di asma e di cardiopatia, concentreremo l'attenzione sulla descrizione di questi, cioè di coloro che hanno acquistato farmaci tutti e tre gli anni.

Asma

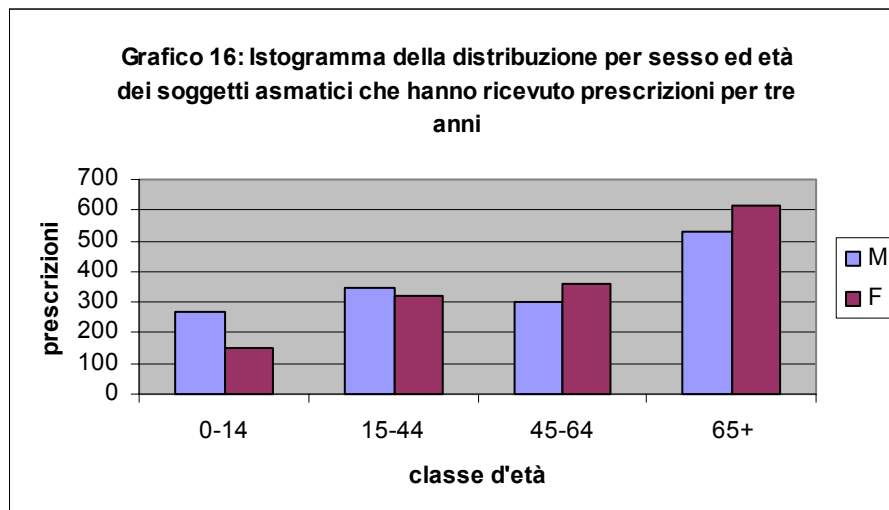
Il 17,5% , equivalente a 2897 soggetti, è presente tutti e tre gli anni. Nella tabella 16 sono riportate delle sintesi: la media e la mediana (che lascia a sinistra e a destra il 50% delle osservazioni) non sono molto differenti. Il 25% dei soggetti presenti in tre anni ha ricevuto fino a due prescrizioni l'anno e un altro 25% più di sei.

La distribuzione per sesso ed età segue più o meno lo stesso andamento degli altri anni.

Tab. 25 Distribuzione per sesso ed età dei soggetti a cui sono stati prescritti beta-

FREQUENZE						
	0-14	15-44	45-64	65+	TOT	%
M	268	348	298	533	1447	49,95
F	150	319	363	618	1450	50,05
TOT	418	667	661	1151	2897	100
%	14,43	23,02	22,82	39,73	100,00	

agonisti e broncodilatatori tutti e tre gli anni dal 1999 al 2001

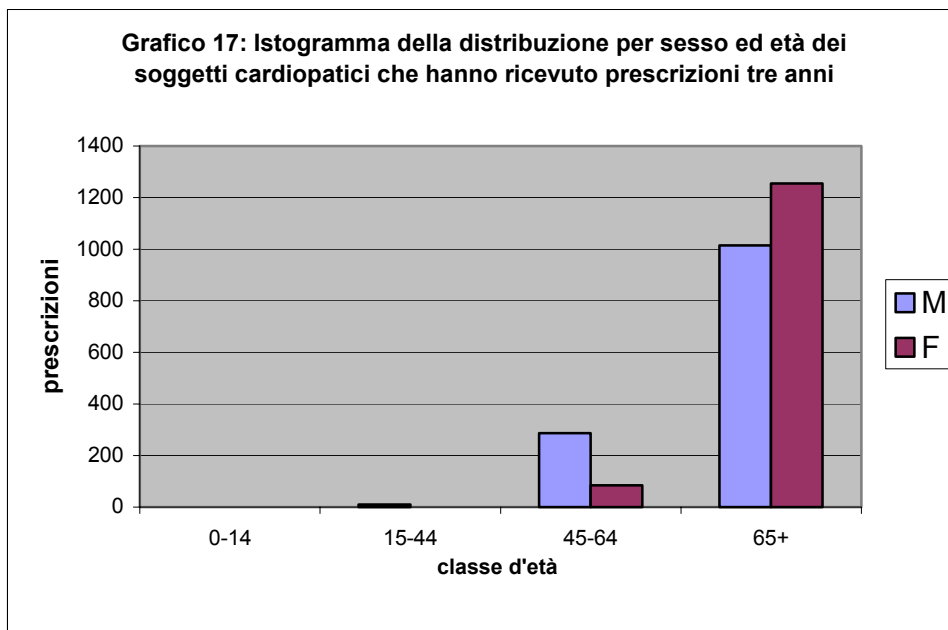


Cardiopatìa

Il 34.4%, 2652 individui sono presenti tutti e tre gli anni con una media di 8 farmaci l'anno, fino a un massimo di 57 farmaci.

Tab. 26 Distribuzione per sesso ed età dei soggetti a cui sono stati prescritti nitroderivati tutti e tre gli anni dal 1999 al 2001

FREQUENZE						
	0-14	15-44	45-64	65+	TOT	%
M	0	10	287	1015	1312	49.47
F	0	0	85	1255	1340	50.53
TOT	0	10	372	2270	2652	100.00
%	0.00	0.38	14.03	85.60	100.00	



Anche qui, dalla tabella 16 si nota come per i presenti in tre anni la media non sia differente dalla mediana, il 25% dei soggetti ha meno di 6 prescrizioni l'anno e un 25% più di 11

Si nota ancora che la quantità di maschi affetti da cardiopatia è maggiore nella classe 45-64 ma non in quella 65+ (Tab. 26 e grafico 17)

Concludendo, sono riportati due boxlot dove i soggetti sono raggruppati a seconda del numero di anni in cui hanno ricevuto prescrizione e dell'età. Per gli asmatici si nota che il 50% dei soggetti nei primi due gruppi hanno meno di 37 anni mentre il gruppo con più prescrizioni è più vecchio, nei primi due gruppi i soggetti sono concentrati su una fascia d'età più giovane che nel terzo gruppo.

Tra i soggetti cardiopatici invece non c'è molta differenza nei tre gruppi, la mediana è circa la stessa e anche la distribuzione tra i percentili, si nota nel primo gruppo la presenza di soggetti giovani, assenti negli altri due gruppi.

Anche dai boxplot si nota come l'asma sia una malattia che colpisce età più giovani rispetto alla cardiopatia.

Grafico 18: Boxplot dei soggetti asmatici

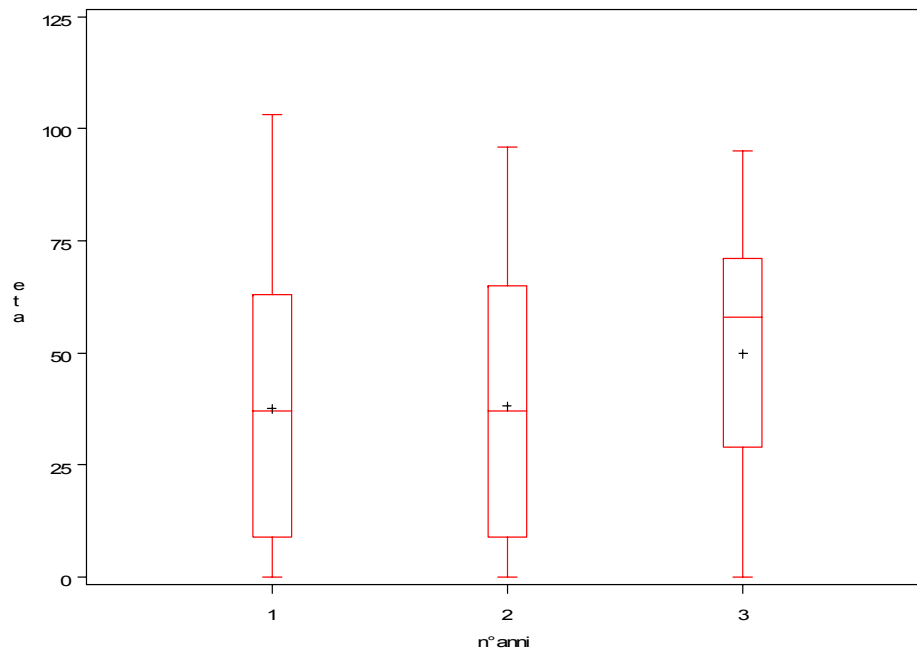
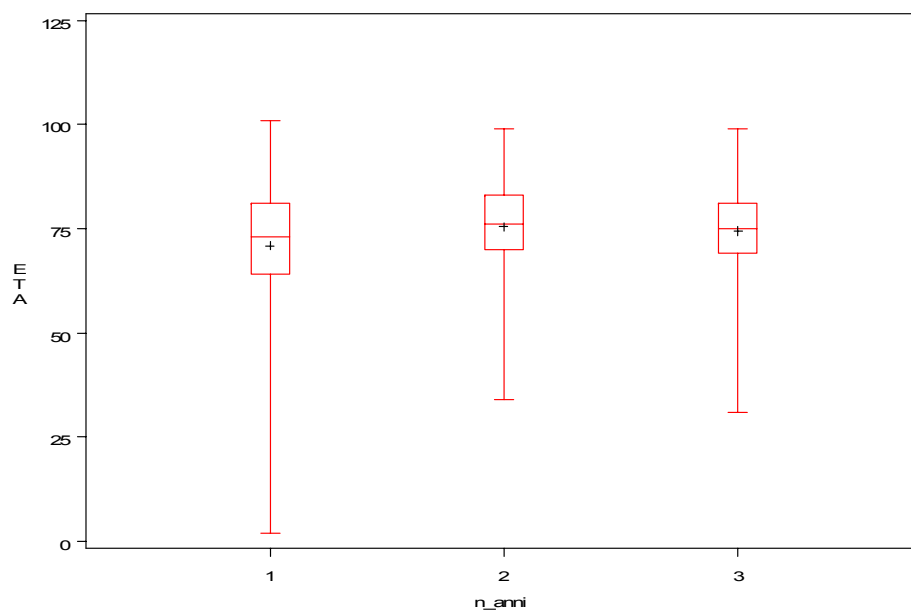


Grafico 19: Boxplot dei soggetti cardiopatici



3.5 Coorte definitiva

A questo punto per ottenere il gruppo di soggetti da cui estrarre il campione sono state imposte le ultime condizioni.

Per gli asmatici essi devono avere un'età compresa tra i 15 e i 44 anni perché sono le fasce più attendibili, di entrambi i sessi e con almeno 6 prescrizioni l'anno. I cardiopatici invece devono essere di età compresa tra i 45 e 64 anni, non quelli più giovani perché presenti in numero esiguo e non più vecchi perché il fattore età influisce notevolmente sulla salute.

I soggetti trovati infine, sono stati incrociati con l'anagrafe, in modo tale da eliminare dal campione i deceduti e i trasferiti ed ottenere una coorte pura. Gli asmatici sono 135 (1 deceduto e 6 trasferiti), i cardiopatici 344 (7 trasferiti e 21 deceduti).

Tab. 27 Numerosità e distribuzione per sesso delle coorti di soggetti asmatici e di soggetti cardiopatici

Coorte		
	Asma	Cardiopatìa
M	69	264
F	66	80
TOT	135	344

Nel prossimo capitolo verrà spiegato l'utilizzo della coorte.

Grafico 20: FLUSSO DELLA COSTRUZIONE DELLA COORTE DI ASMATICI

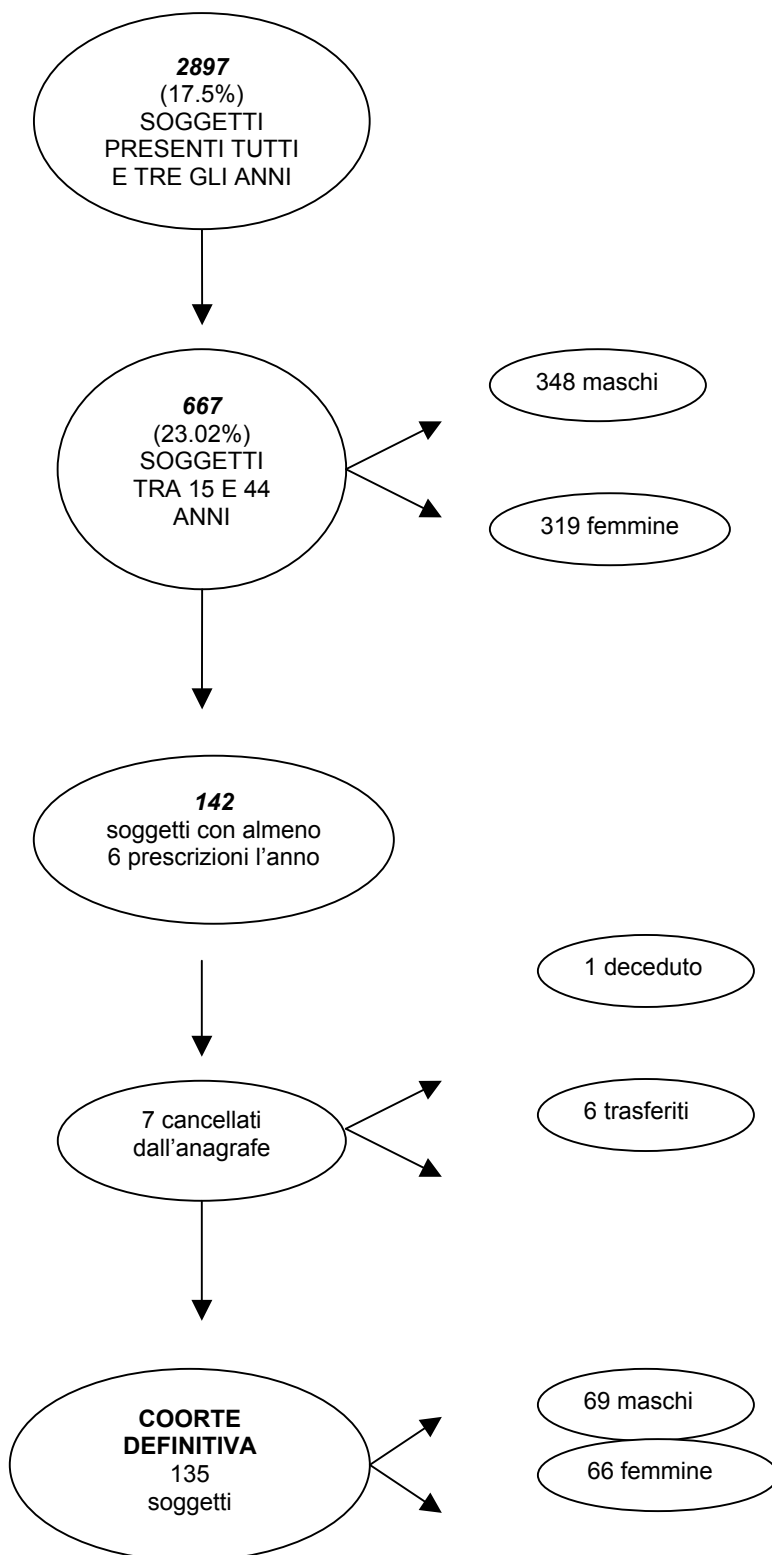
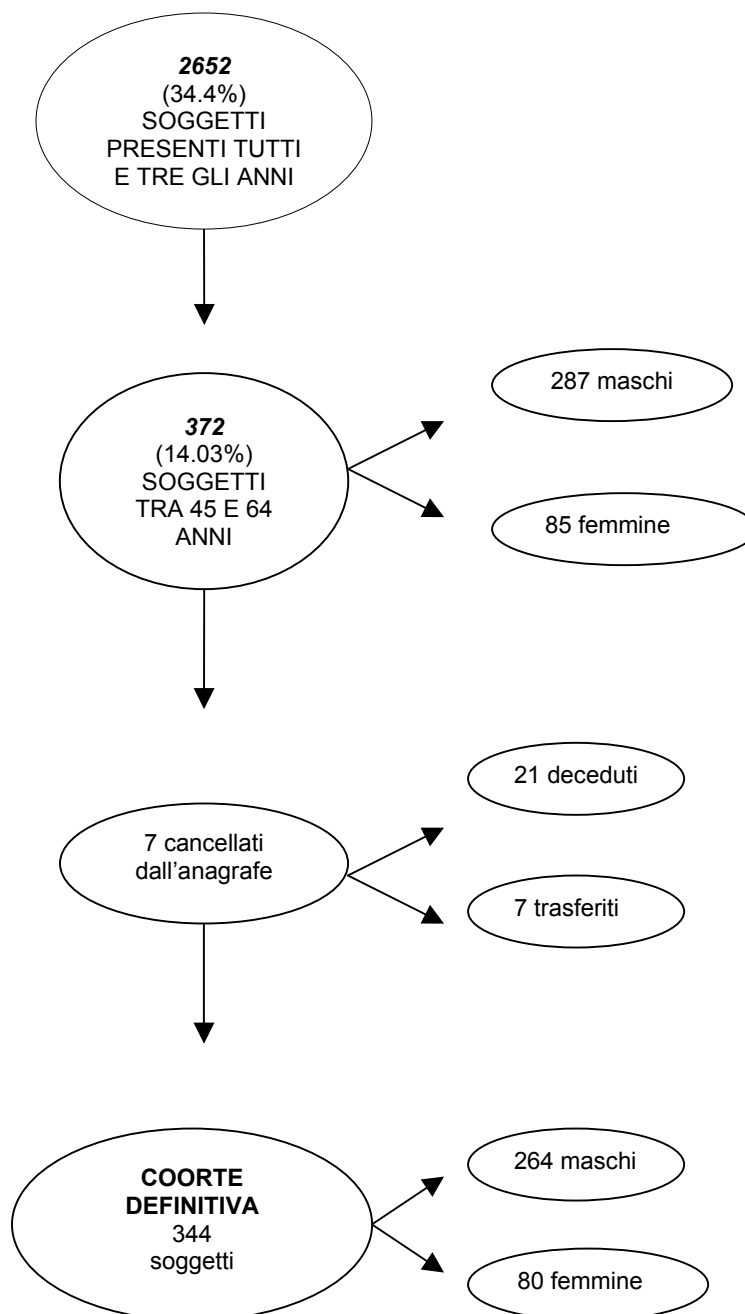


Grafico21: FLUSSO DELLA COSTRUZIONE DELLA COORTE DI CARDIOPATICI



CAPITOLO 4

INCROCIO CON SDO E ANAGRAFE E ANALISI STATISTICHE

Come detto nel Capitolo 3, il dataset contenente i soggetti presenti almeno una volta nel triennio 1999-2001 sono stati incrociati con l'anagrafe e con le Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO). Da questi incroci si sono osservate le cause di modifiche dell'anagrafe, come si distribuiscono i soggetti tra queste e i ricoveri ospedalieri.

4.1 Incrocio con l'Anagrafe

All'interno dell'anagrafe un individuo può comparire come:

- Annullato
- Carcerato

- Deceduto
- Espatriato temporaneamente
- Irreperibile al censimento
- Lungodegente
- Militare
- Residente estero
- Scad. Assistito CEE
- Trasferito
- Cambiamento di medico di base

E' stato osservato come i soggetti dei tre gruppi (presenti un anno, presenti due anni, presenti tutti e tre gli anni) si distribuiscano tra queste categorie, qualora vi appartenessero (Tab 1 e 2).

I trasferiti sono presenti in numero maggiore tra i soggetti presenti solo un anno, ciò fa pensare che appartengano a questa classe non per aver preso occasionalmente i beta-agonisti o broncodilatatori, ma perché si sono trasferiti.

Tab.1 Frequenze assolute e relative dei soggetti asmatici che hanno movimenti anagrafici

	Sog Presente un anno	Sog presenti due anni	Sog presenti tutti e tre anni	Totale
Cambiamento di medico	72	18	10	100
Annullato	1	0	0	1
Carcerato	0	1	1	2
Deceduto	698	254	207	1159
Espatriato temp	15	6	5	26
Irreperibile al censimento	2	0	0	2
Lungodegente	12	1	4	17
Militare	1	0	0	1
Residente estero	18	6	3	27
Scad.assistito non CEE	29	4	0	33
Trasferito	305	84	46	435
Trasferito estero	1	0	0	1
nessuno	9331	2752	2621	14704
TOT	10485	3126	2897	16508

Tab.2 Frequenze assolute e relative dei soggetti cardiopatici che hanno movimenti anagrafici

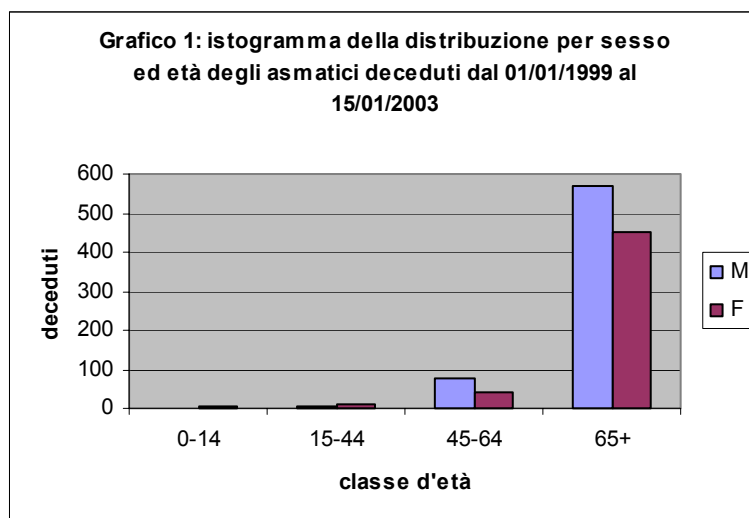
	Sog Presente un anno	Sog presenti due anni	Sog presenti tutti e tre anni	Totale
Cambiamento di medico	7	1	2	10
Annullato	0	0	0	0
Carcerato	0	1	0	1
Deceduto	995	544	590	2129
Espatriato temp	0	1	0	1
Irreperibile al censimento	2	0	0	2
Lungodegente	13	11	13	37
Militare	0	0	0	0
Residente estero	4	1	0	5
Scad.assistito non CEE	3	0	0	3
Trasferito	63	30	38	131
Trasferito estero	0	0	0	0
nessuno	2483	877	2009	5369
TOT	3570	1466	2652	7688

Tab.3 Distribuzione per sesso ed età degli asmatici deceduti dal 01/01/1999 al 15/01/2004 presenti almeno un anno tra il 1999 e il 2001.

	FREQUENZE					
	0-14	15-44	45-64	65+	TOT	%
M	2	7	75	570	654	56.42%
F	3	8	43	451	505	43.57%
TOT	5	15	118	1021	1159	100%
%	0.43%	1.30%	10.29%	88.09%	100%	

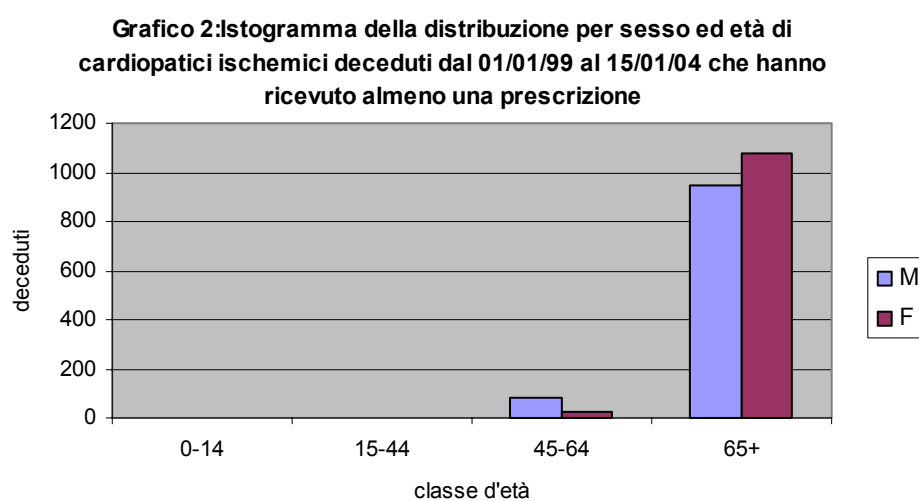
Dal grafico 1 si nota che i deceduti asmatici sono per lo più ultrasessantacinquenni; le femmine sono in numero minore dai 45 anni, la percentuale di femmine decedute è 43.45% contro il 56.45% dei maschi.

Dal grafico 2 e dalla tabella 4 si evince che sono più le femmine decedute, il 51.72%, specialmente nella classe 65+, anche se la differenza tra i sessi non è molto elevata. Sia nei cardiopatici che negli asmatici i maschi deceduti superano le femmine decedute nella classe 15-44.



Tab.4 Distribuzione per sesso ed età degli cardiopatici ischemici deceduti dal 01/01/1999 al 15/01/2004 che hanno ricevuto almeno una prescrizione tra il 1999 e il 2001

	FREQUENZE					
	0-14	15-44	45-64	65+	TOT	%
M	0	1	83	944	1028	48.28%
F	0	0	23	1078	1101	51.71%
TOT	0	1	106	2022	2129	100%
%	0%	0.04%	4.97%	94.97%	100%	



4.2 Incrocio con le SDO

Le SDO, come detto in precedenza, sono le schede di dimissione ospedaliera contenenti per ogni individuo i ricoveri, le cause dei ricoveri (può essere presente più di una causa per ricovero), la data di ingresso e il reparto in cui è stato ricoverato, la data di dimissione e il reparto da cui è stato dimesso. Tale database è relativo al periodo che va dal 01/01/1999 al 31/09/2003.

Le cause di ricovero sono contrassegnate dal codice ICD-IX corrispondente alla malattia che provoca il ricovero. La catalogazione delle malattie è riportata nella tabella 5. Per studiare la distribuzione delle cause dei ricoveri, si sono analizzati solamente i codici relativi alla prima causa (CodDia1), considerata la più importante

Le tabelle 6, 7 e 8 riportano la distribuzione delle cause di ricovero nei gruppi, comprendendo anche i soggetti deceduti dal 1999 al 2004 che erano stati ricoverati.

Per quanto riguarda il gruppo degli asmatici, non sono stati presi in considerazione solamente i ricoveri che hanno come causa primaria l'asma (codice 493), ma anche quelli per malattie infettive (codice 001-139), alcune malattie respiratorie (codice 460-469, 480-519 escluso il 487 e il 493) e alcune malattie cardiache (390-429), che possono venire influenzate dalla presenza di sintomi asmatici.

Lo stesso procedimento è stato adottato per il gruppo dei cardiopatici, per i quali sono state prese in considerazione come causa primaria le malattie ischemiche (codice 410-414) e poi anche le malattie cardiache in genere (390-429).

Tab. 5 Classificazione Internazionale delle malattie IX revisione

Settore di Causa di Morte	ICD-IX
1) Malattie Infettive e parassitarie	001-139
2) Tumori	140-239
3) Malattie delle Ghiandole Endocrine, del metabolismo e disturbi immunitari	240-279
4) Malattie del sangue e degli organi Ematopoietici	280-289
5) Disturbi Fisici	290-319
6) Malattie del sistema nervoso e degli organi dei sensi	320-389
7) Malattie del Sistema Circolatorio	390-459
8) Malattie dell'apparato respiratorio	460-519
9) Malattie dell'apparato digerente	520-579
10) Malattie dell'apparato genitourinario	580-629
11) Complicazioni della gravidanza, del parto....	630-679
12) Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo	680-709
13) Malattie del sistema osteomuscolare e.....	710-739
14) Malformazioni congenite	740-759
15) Alcune condizioni morbose di origine perinatale	760-779
16) Sintomi, segni e stati morbosi mal definiti	780-799
17) Traumatismi e avvelenamenti	800-999

Asma

La percentuale di soggetti che hanno come causa primaria di ricovero l'asma non sono molti: 0.66% nei soggetti presenti un anno, 1.82% in quelli presenti due anni, 6.59% nei soggetti presenti tre anni; in quest'ultima categoria la percentuale è maggiore perché comprende i casi più gravi di asma, che consumano frequentemente e regolarmente i beta-agonisti e i broncodilatatori. Nel prossimo paragrafo viene riportata la dimostrazione statistica di questo aumento. In genere il numero di ricoveri a persona dal 1999 al 2003 non è elevato, circa 1. Tra le altre cause considerate, la più frequente è quella di malattie respiratorie, causa che comunque in un certo senso si collega all'asma, in quanto l'asma può creare problemi respiratori (tab 6,7,8). Dalle tabelle 9, 10, 11 e 12, che riportano la distribuzione per sesso ed età dei soggetti a seconda del numero di anni in cui hanno ricevuto prescrizioni, emerge che i maschi vengono ricoverati per asma più spesso delle femmine solo tra i presenti un anno (51.43% vs 48.57%), e ciò era prevedibile dal momento che nel capitolo 3 si era notato che queste hanno anche ricevuto più prescrizioni. Considerando le fasce d'età, i maschi ricoverati di asma sono presenti in numero maggiore solo nella fascia 0-14, poi diminuiscono, mentre le femmine tendono ad avere un aumento a 15-44 e poi a diminuire anche se in modo meno vistoso.

Tab.6 Distribuzioni delle cause di ricovero dal 01/01/1999 al 30/09/2003 tra i soggetti asmatici che hanno ricevuto prescrizioni un anno

Soggetti asmatici				
causa primaria di ricoveri	Frequenza	%	media ricoveri	max
Asma	70	0.66%	1.10	4
Malattie infettive e parassitarie	181	1.72%	1.30	10
Malattie respiratorie	711	6.78%	1.50	15
malattie cardiache	691	6,59%	1,9	14
TOT soggetti gruppo	10485	100%	-	-

Tab.7 Distribuzioni delle cause di ricovero 01/01/1999 al 30/09/2003 tra i soggetti asmatici che hanno ricevuto prescrizioni due anni

Soggetti asmatici				
causa primaria di ricoveri	frequenza	%	media ricoveri	max
Asma	57	1.82%	1.1	4
malattie infettive e parassitarie	59	1.88%	1.2	5
malattie respiratorie	391	12.50%	2	15
malattie cardiache	246	7.86%	1.8	2
TOT	3126	100%	-	-

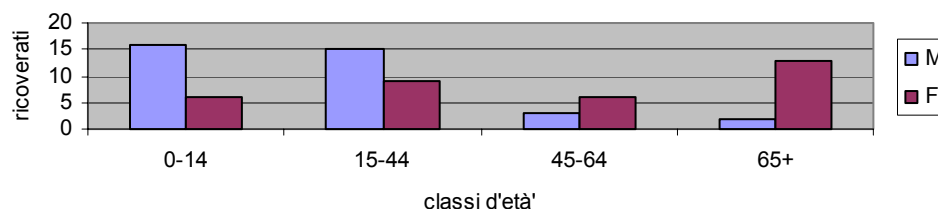
Tab.8 Distribuzioni delle cause di ricovero 01/01/1999 al 30/09/2003 tra i soggetti asmatici che hanno ricevuto prescrizioni tre anni

Soggetti asmatici				
causa primaria di ricoveri	frequenza	%	media ricoveri	max
Asma	91	3.14%	1.40	10
malattie infettive e parassitarie	42	1.44%	1.20	9
malattie respiratorie	544	18.77%	2	16
malattie cardiache	283	9.76%	1,8	13
TOT soggetti gruppo	2897	100%	-	-

Tab.9 Distribuzione per sesso ed età dei soggetti asmatici che hanno ricevuto prescrizioni per un anno ricoverati 01/01/1999 al 30/09/2003 per causa primaria di asma

FREQUENZE						
	0-14	15-44	45-64	65+	TOT	%
M	16	15	3	2	36	51.43%
F	6	9	6	13	34	48.57%
TOT	22	24	9	15	70	100%
%	31.43%	34.29%	12.86%	21.43%	100%	

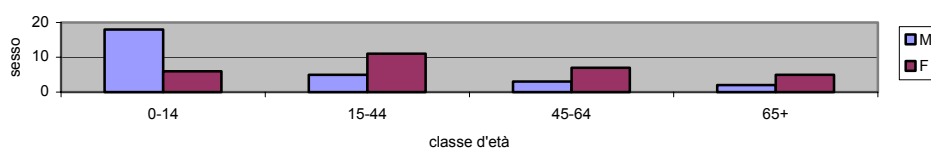
Grafico3: istogramma della distribuzione per sesso ed età degli asmatici che hanno ricevuto prescrizioni per un anno ricoverati per causa primaria di asma dal 1999 al 30/09/2003



Tab.10 Distribuzione per sesso ed età dei soggetti asmatici che hanno ricevuto prescrizioni per due anni ricoverati per causa primaria di asma 01/01/1999 al 30/09/2003

FREQUENZE						
	0-14	15-44	45-64	65+	TOT	%
M	18	5	3	2	28	49.12%
F	6	11	7	5	29	50.88%
TOT	24	16	10	7	57	100%
%	42.11%	28.07%	17.54%	12.28%	100%	

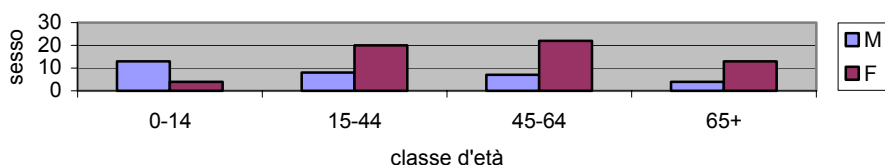
Grafico4 : Istogramma della distribuzione per sesso ed età dei soggetti asmatici che hanno ricevuto prescrizioni per due anni ricoverati con causa primaria di asma dal 1999 al 30/10/2003



Tab.11 Distribuzione per sesso ed età dei soggetti asmatici che hanno ricevuto prescrizioni per tre anni ricoverati per causa primaria di asma 01/01/1999 al 30/09/2003

FREQUENZE						
	0-14	15-44	45-64	65+	TOT	%
M	13	8	7	4	32	35.16%
F	4	20	22	13	59	64.84%
TOT	17	28	29	17	91	100%
%	18.68%	30.77%	31.87%	18.68%	100%	

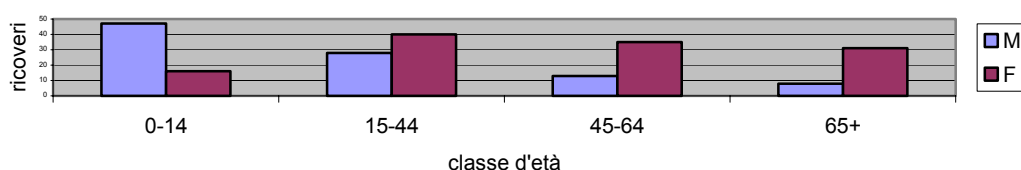
Grafico5: Istogramma della distribuzione per sesso ed età dei soggetti asmatici che hanno ricevuto prescrizioni per tre anni ricoverati con causa primaria di asma dal 1999 al 30/09/2003



Tab.12 Distribuzione per sesso ed età dei soggetti asmatici che hanno ricevuto almeno una prescrizione tra il 1999 e il 2001 ricoverati per causa primaria di asma dal 1999 al 30/09/2003

FREQUENZE						
	0-14	15-44	45-64	65+	TOT	%
M	47	28	13	8	96	44.04%
F	16	40	35	31	122	55.96%
TOT	63	68	48	39	218	100.00
%	28.9%	31.19%	22.02%	17.89%	100.00	

Grafico 6: Istogramma della distribuzione per sesso ed età dei soggetti di tutti e tre i gruppi ricoverati per causa primaria di asma dal 1999 al 30/09/2003



Tab.13 Distribuzione per sesso ed età dei soggetti asmatici con almeno una prescrizione ricoverati per causa primaria di malattie infettive 01/01/1999 al 30/09/2003

FREQUENZE						
	Classi d'età					
Sesso	0-14	15-44	45-64	65+	TOT	%
M	74	28	18	39	159	56.38%
F	55	19	13	36	123	43.62%
TOT	129	47	31	75	282	100%
%	45.75%	16.67%	10.99%	26.60%	100%	

Tab.14 Distribuzione per sesso ed età dei soggetti asmatici con almeno una prescrizione ricoverati per causa primaria di malattie respiratorie 01/01/1999 al 30/09/2003

FREQUENZE						
	Classi d'età					
Sesso	0-14	15-44	45-64	65+	TOT	%
M	1	34	127	594	859	52.19%
F	104	23	111	583	787	47.81%
TOT	70	57	238	1177	1646	100%
%	4.25%	3.46%	14.46%	71.50%	100%	

Tab.15 Distribuzione per sesso ed età dei soggetti asmatici con almeno una prescrizione ricoverati per causa primaria di malattie cardiache 01/01/1999 al 30/09/2003

FREQUENZE						
	Classi d'età					
Sesso	0-14	15-44	45-64	65+	TOT	%
M	6	21	112	476	615	50.41%
F	3	16	71	515	605	49.59.00
TOT	9	37	183	991	1220	100%
%	0.74%	3.03%	15%	81.23%	100%	

Per le altre malattie (tab. 13, 14 e 15) i maschi sono sempre in percentuale maggiore in tutte le fasce d'età.

Cardiopatía

Tab.16 Distribuzioni delle cause di ricovero 01/01/1999 al 30/09/2003 tra i soggetti cardiopatici che hanno ricevuto prescrizioni un anno

Soggetti cardiopatici				
causa primaria di ricoveri	frequenza	%	media ricoveri	max
Ischemia	777	21,76%	1,4	6
Malattie cardiache	899	25,18%	1,7	16
Tot soggetto gruppo	3570	100%	-	-

Tab.17 Distribuzioni delle cause di ricovero 01/01/1999 al 30/09/2003 tra i soggetti cardiopatici che hanno ricevuto prescrizioni due anni

Soggettícardiopatici				
Causa primaria di ricoveri	frequenza	%	media ricoveri	max
Ischemia	496	33,83%	1,7	9
Malattie cardiache	528	36,01%	1,8	12
Tot soggetto gruppo	1466	100%	-	-

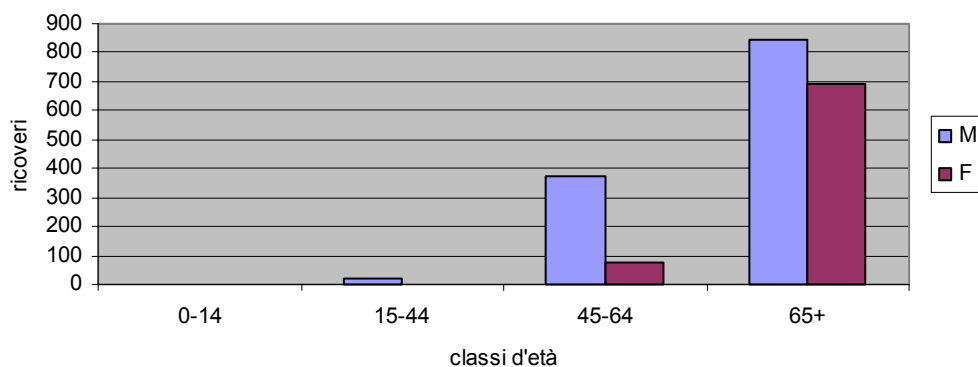
Tab.18 Distribuzioni delle cause di ricovero 01/01/1999 al 30/09/2003 tra i soggetti cardiopatici che hanno ricevuto prescrizioni tre anni

Soggetti cardiopatici				
Causa primaria di ricoveri	frequenza	%	media ricoveri	max
Ischemia	735	27,21%	1,8	11
Malattie cardiache	748	28,20%	2,0	15
Tot soggetto gruppo	2652			

Tab. 19 Distribuzione per sesso ed età dei soggetti cardiopatici con almeno una prescrizione ricoverati con causa primaria di ischemia 01/01/1999 al 30/09/2003

FREQUENZE						
	Classi d'età					
	0-14	15-44	45-64	65+	TOT	%
M	0	19	374	848	1241	61.80%
F	0	1	77	689	767	38.20%
TOT	0	20	451	1537	2008	100.00
%	0%	1.00%	22.46%	76.54%	100.00%	

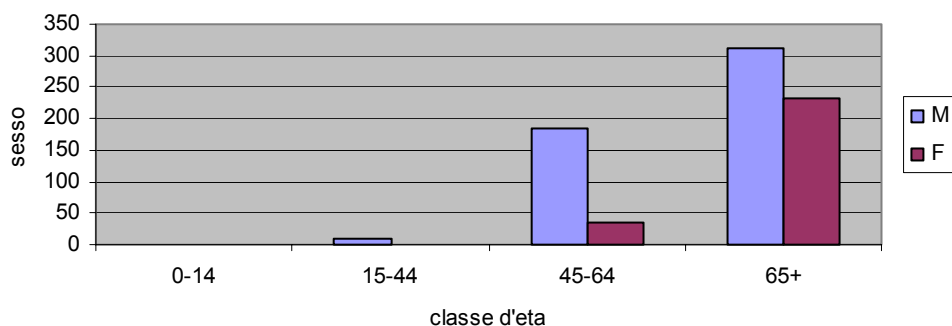
Grafico 7: Istogramma delle distribuzione per sesso ed età dei soggetti cardiopatici che hanno ricevuto almeno una prescrizione tra il 1999 e il 2001 ricoverati con causa primaria di ischemia dal 1999 al 30/09/03



Tab. 20 Distribuzione per sesso ed età dei soggetti cardiopatici che hanno ricevuto prescrizioni per un anno ricoverati con causa primaria di ischemia 01/01/1999 al 30/09/2003

FREQUENZE						
	Classi d'età					
	0-14	15-44	45-64	65+	TOT	%
M	0	9	186	313	508	65.38%
F	0	1	36	232	269	34.62%
TOT	0	10	222	545	777	100%
%	0%	1.29%	28.57%	70.14%	100%	

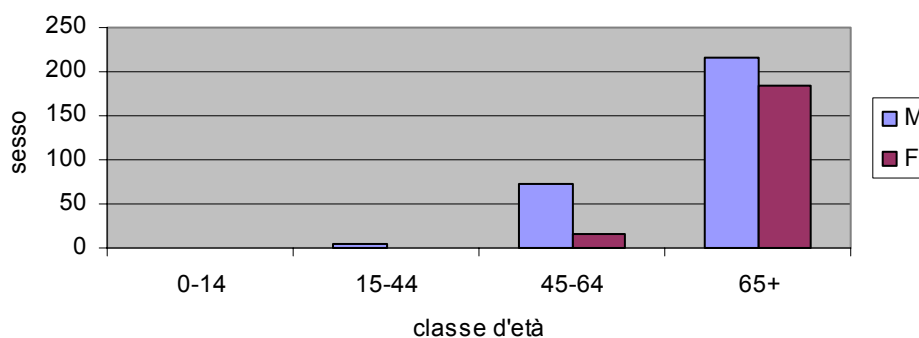
Grafico 8 :Istogramma della distribuzione per sesso ed età dei soggetti cardiopatici che hanno ricevuto prescrizioni per un anno ricoverati, con causa primaria di ischemia dal 1999 al 30/09/2003



Tab. 21 Distribuzione per sesso ed età dei soggetti cardiopatici che hanno ricevuto prescrizioni per due anni ricoverati con causa primaria di ischemia 01/01/1999 al 30/09/2003

FREQUENZE						
	Classi d'età					
	0-14	15-44	45-64	65+	TOT	%
M	0	5	73	217	296	59.48%
F	0	0	17	184	201	40.52%
TOT	0	5	90	401	496	100%
%	0%	1.01%	18.15%	80.85%	100%	

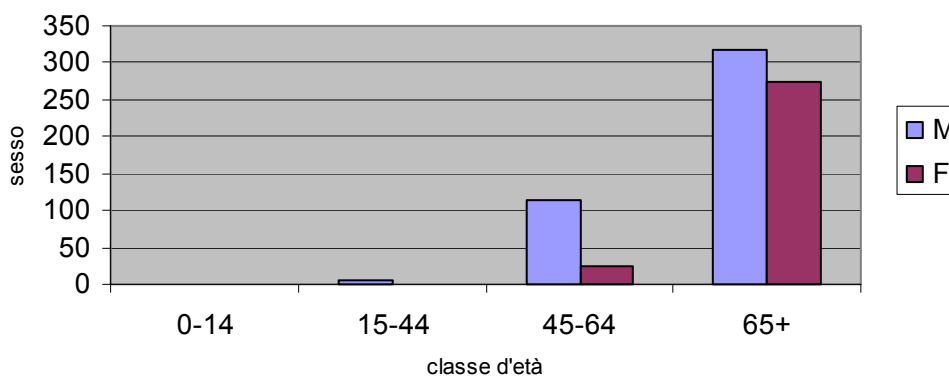
Grafico 9 : Istogramma della distribuzione per sesso ed età dei soggetti cardiopatici che hanno ricevuto prescrizioni per due anni, ricoverati con causa primaria ischemiadal 1999 al 30/09/2003



Tab. 22 Distribuzione per sesso ed età dei soggetti cardiopatici che hanno ricevuto prescrizioni per tre anni ricoverati con causa primaria di ischemia 01/01/1999 al 30/09/2003

FREQUENZE						
	Classi d'età					
	0-14	15-44	45-64	65+	TOT	%
M	0	5	115	318	438	59.59%
F	0	0	24	273	297	40.41%
TOT	0	5	139	591	735	100%
%	0%	0.68%	18.91%	80.41%	100%	

Grafico 10 : Istogramma della distribuzione per sesso ed età dei soggetti cardiopatici che hanno ricevuto prescrizioni per tre anni, ricoverati con causa primaria di ischemia dal 1999 al 30/09/2003



Tab. 23 Distribuzione per sesso ed età dei soggetti cardiopatici con almeno una prescrizione ricoverati con causa primaria di malattie cardiache 01/01/1999 al 30/09/2003

FREQUENZE						
	Classi d'età					
Sesso	0-14	15-44	45-64	65+	TOT	%
M	0	5	140	875	1020	46.90%
F	0	0	57	1098	1155	53.10%
TOT	0	5	197	1973	2175	100%
%	0%	0.23%	9.06%	90.71%	100%	

Contrariamente all'asma, i soggetti cardiopatici ricoverati per ischemia sono in percentuale elevata (21.76%, 33.83%, 27.21%), essa aumenta con il numero di anni di prescrizioni, ma non regolarmente, infatti nei soggetti presenti tre anni è inferiore che nei soggetti presenti due anni.

In media i ricoveri a persona non sono molti, circa 2; è probabile che i soggetti presenti un anno con un numero elevato di ricoveri, siano poi deceduti o trasferiti, infatti non possono essere malati lievi, vista la frequenza (tab 16, 17, 18).

I maschi in tutte le età presentano una maggiore frequenza di ricoveri per l'ischemia specialmente nella classe 45-64, le femmine invece hanno un incremento dopo i 65 anni, ma non superano mai in percentuale i maschi. Nei ricoveri per malattie cardiache sono più presenti le donne (53.10% vs 46.90%) . (Tab 19, 20, 21, 22, 23,; grafici 7, 8, 9, 10).

4.2.1 Coorti

Asma

Tab 24 Distribuzione di alcune cause di ricovero all'interno della coorte di asmatici dal 1999 al 30/09/2003

Soggetti asmatici				
causa primaria di ricoveri	frequenza	%	media ricoveri	max
Asma	9	6.6%	1.5	2
malattie infettive e parassitarie	2	1,5%	5	9
malattie respiratorie	4	2.9%	3	9
malattie cardiache	2	1.5%	1	1
TOT soggetti gruppo	135	100%	-	-

Nella coorte di asmatici la percentuale di soggetti che sono stati ricoverati per asma non è molto elevata, ma più alta di quella relativa all'intero gruppo da cui è stata selezionata.

Cardiopatìa

Tab. 25 Distribuzione di alcune cause di ricovero all'interno della coorte di cardiopatici dal 1999 al 30/09/2003

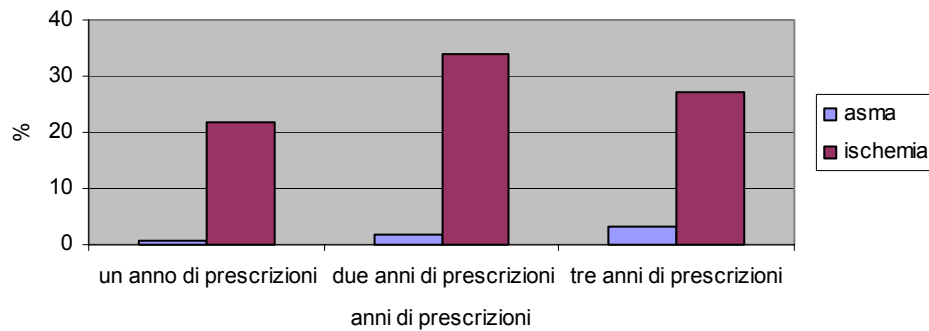
Soggetti cardiopatici				
Causa primaria di ricoveri	frequenza	%	media ricoveri	Max
Ischemia	131	38%	1.9	7
Malattie cardiache	44	12.8%	2.3	12
Tot soggetto gruppo	344	100%	-	-

Nella coorte dei cardiopatici, diversamente da come era emerso dai dati relativi ai soggetti con almeno un anno di prescrizioni, i ricoveri per ischemia risultano maggiori di quelli per malattie cardiache, anche se la media dei ricoveri e il massimo sono minori.

4.3 Studio di associazioni

Nel paragrafo precedente e anche dal grafico 11 si è evidenziato un aumento della percentuale dei ricoveri a seconda del numero di anni in cui i soggetti hanno ricevuto prescrizioni per la malattia. Si è voluto vedere se questa legame è statisticamente significativo.

Grafico 11 :Istogramma della distribuzione percentuale dei ricoveri per numero di anni di prescrizioni



Tab.26 Distribuzione del numero di ricoveri per asma nei soggetti asmatici per numero di anni si prescrizioni

		Y numero di anni			
X numero di ricoveri	frequenza				
	percentuale	1	2	3	Tot
		66	53	69	188
	1	30.28	24.31	31.65	86.24
		4	3	15	22
	2	1.83	1.38	6.88	10.09
		0	0	5	5
	3	0.00	0.00	2.29	2.29
		0	1	1	2
	4	0.00	0.46	0.46	0.92
		0	0	1	1
	10	0.00	0.00	0.46	0.46
		70	57	91	218
	Tot	32.11	26.15	41.74	100.00

Per far ciò si è calcolato coefficiente di associazione χ^2 di Pearson grazie alle informazioni presenti nella tabella 26.

$$\chi^2 = \frac{\sum_{i=1}^{K1} \sum_{j=1}^{K2} (n_{ij} - n_{ij}^*)^2}{n_{ij}^*} \quad \text{con } i = 1, \dots, r \quad j = 1, \dots, c$$

$$\chi^2 = 17.78$$

dove n_{ij} è la frequenza osservata e n_{ij}^* è la frequenza attesa, r è il numero delle righe e c il numero delle colonne della tabella.

Confrontando il valore del χ^2 osservato con il χ^2 con $v = (r-1)(c-1)$ gradi di libertà e $\alpha = 0.05$, il primo risulta superiore del secondo, quindi si può concludere che esiste una relazione lineare tra numero di anni di prescrizioni e numero di prescrizioni per asma.

Con il coefficiente V di Cramer, che è il valore del coefficiente normalizzato si ottiene un indice variabile tra 0 e 1

$$V = \sqrt{\frac{\chi^2}{\max(\chi^2)}} = \sqrt{\frac{\chi^2}{n(m-1)}} = 0.20 \quad \text{con } m = \text{minimo tra } r \text{ e } c$$

In questo caso esso è pari a 0.20, quindi l'associazione esiste ma non è fortissima.

Per misurare la dipendenza tra le due variabili è stato calcolato anche l'indice entropico di dipendenza o coefficiente di incertezza:

$$H_{y.x} = \frac{H_y + H_x - H_{xy}}{H_y}$$

dove H_x e H_y denota l'entropia di Shannon (indice di variabilità in cui la massima variabilità corrisponde all'equidistribuzione)

$$H_x = -\sum_i^r p_i \ln(p_i) \quad i=1, \dots, r$$

$$H_y = -\sum_j^c p_j \ln(p_j) \quad j=1, \dots, c$$

e H_{xy} è l'entropia congiunta di X e Y :

$$H_{xy} = - \sum_i^r \sum_j^c p_{ij} \ln(p_{ij})$$

p_i , p_j e p_{ij} sono rispettivamente le frequenze relative delle marginali di riga, di colonna e congiunte.

I valori relativi alla tabella 24 sono:

$$H_x = 0.49 \quad H_y = 1.07 \quad H_{xy} = 1.46$$

$$H_{y.x} = 0.08 \quad H_{x.y} = 0.18$$

Dall'entropia congiunta si ricava l'esistenza di associazione tra le variabili anche se gli indice entropici di dipendenza non sono molto elevati.

Tab 27 Numero di ricoveri per media prescrizioni nei soggetti asmatici che hanno ricevuto prescrizioni tre anni

		Y media prescrizioni				
X numero di ricoveri	frequenza	p1	p2	p3	p4	Totale
	percentuale					
	1	10	24	15	20	69
		10.99%	26.37%	16.48%	21.98%	75.82%
	2	0	4	5	6	15
		0,00%	4.40%	5.49%	6.59%	16.48%
	3	0	3	1	1	5
		0,00%	3.30%	1.10%	1.10%	5.49%
	4	0	1	0	0	1
		0,00%	1.10%	0,00%	0,00%	1.10%
	10	0	0	0	1	1
		0,00%	0,00%	0,00%	1.10%	1.10%
	Tot	10	32	21	28	91
		10.99%	35.16%	23.08%	30.77%	100,00%

La tabella 27 riporta la distribuzione del numero medio di prescrizioni per i soggetti presenti tre anni per asma, suddivise in gruppi (p1= da 1 a 2 prescrizioni medie l'anno, p2 da 2 a 4, p3 da 4 a 6, p4 più di 6), e per numero

di ricoveri per asma; si può già notare come non ci sia la presenza di un trend crescente, ma il numero di prescrizioni diminuiscono con l'aumentare dei ricoveri, e ciò è confermato dagli indici:

$$\chi^2 = 9.6$$

$$V = 0.1$$

$$H_x = 0.7656 \quad H_y = 1.311 \quad H_{xy} = 2.0049$$

$$H_{y.x} = 0.05 \quad H_{x.y} = 0.09$$

Confrontato con i percentili della tabulazione della distribuzione χ^2 , e considerando gli opportuni gradi di libertà, il valore per il coefficiente di associazione ottenuto non risulta significativo al livello del 5%. Gli indici entropici dichiarano una associazione lieve tra le due variabili.

Tab. 28 Distribuzione per età e media prescrizioni dei soggetti asmatici che hanno ricevuto prescrizioni per tre anni

	Y classi d'età					
	frequenza	0-14	15-44	45-64	65+	Totale
X media prescrizioni	percentuale					
	p1	245	232	139	178	794
		8.46%	8.01%	4.80%	6.14%	27.41%
	p2	133	216	192	325	866
		4.59%	7.46%	6.63%	11.22%	29.89%
	p3	22	89	125	279	515
		0.76%	3.07%	4.31%	9.63%	17.78%
	p4	18	130	205	369	722
		0.62%	4.49%	7.08%	12.74%	24.92%
	Totale	418	667	661	1151	2897
		14.43%	23.02%	22.82%	39.73%	100,00%

$$\chi^2 = 414.83$$

$$V = 0.21$$

$$H_x = 1.3690 \quad H_y = 1.3212 \quad H_{xy} = 2.616$$

$$H_{y.x} = 0.0557 \quad H_{x.y} = 0.0538$$

Tab. 29 Distribuzione per età e numero di ricoveri per asma dei soggetti asmatici che hanno ricevuto prescrizioni per tre anni

	Y classi d'età					
	frequenza	0-14	15-44	45-64	65+	Totale
x numero ricoveri	percentuale					
	1	13	21	24	11	69
		14.29%	23.08%	26.37%	12.09%	75.82%
	2	1	7	4	3	15
		1.10%	7.69%	4.40%	3.30%	16.48%
	3	3	0	1	1	5
		3.30%	0,00%	1.10%	1.10%	5.49%
	4	0	0	0	1	1
		0,00%	0,00%	0,00%	1.10%	1.10%
	10	0	0	0	1	1
		0,00%	0.00%	0,00%	1.10%	1.10%
	Totale	17	28	29	17	91
		18.68%	30.77%	31.87%	18.68%	100,00%

$$\chi^2 = 18.03$$

$$V = 0.25$$

$$H_x = 0.7654 \quad H_y = 1.3536 \quad H_{xy} = 2.0312$$

$$H_{y.x} = 0.0668 \quad H_{x.y} = 0.1181$$

Nella tabella 28 sono suddivisi i soggetti asmatici presenti tre anni per età e media delle prescrizioni annuali mentre nella tabella 29 sono raggruppati per età e numero di ricoveri dal 1999 al 31/09/2003.

Dagli opportuni confronti con il χ^2 con (r-1)(c-1) gradi di libertà si deduce l'esistenza di associazione tra media prescrizioni ed età, ma non tra numero di ricoveri ed età.

Lo stesso procedimento è stato adottato per i soggetti cardiopatici.
 Il numero di ricoveri è suddiviso in gruppi: I0 nessun ricovero, I1 da 1 a 3 ricoveri, I2 da 4 a 6, I3 più di 7 ricoveri.

Tab. 30 Distribuzione dei ricoveri di ischemia per numero di anni di prescrizioni

		Y numero di anni			
X numero di ricoveri	frequenza	1	2	3	Totale
	percentuale				
	I1	750	454	667	1.871
		37.35%	22.61%	33.22%	93.18%
	I2	27	39	60	126
		1.34%	1.94%	2.99%	6.27%
	I3	0	3	8	11
		0.00%	0.15%	0.40%	0.55%
	Tot	777	496	735	2008
		38.70%	24.70%	36.60%	100,00%

$$\chi^2 = 25.72$$

$$V = 0.079$$

$$H_x = 0.268 \quad H_y = 1.0804 \quad H_{xy} = 1.3407$$

$$H_{y.x} = 0.0071 \quad H_{x.y} = 0.028$$

Confrontando il χ^2 osservato con quello con $v = 12$, il valore risulta significativo al 5% e quindi si può concludere che esiste l'associazione tra numero di ricoveri e numero di anni di prescrizioni.

La tabella 31 riporta il numero di ricoveri suddiviso per media prescrizioni, dove p1 indica da 1 a 7 prescrizioni medie annuali, p2 da 7 a 8, p3 da 9 a 11 e p4 più di 11; tale suddivisione rispecchia quella dei percentili.

Tab 31 Numero di ricoveri per ischemia per media prescrizioni nei soggetti cardiopatici che hanno ricevuto prescrizioni tre anni

		Y media prescrizioni				
X numero di ricoveri	frequenza	p1	p2	p3	p4	Totale
	percentuale					
	I1	224	143	170	130	667
		30.48%	19.46%	23.13%	17.69%	90.75%
	I2	15	11	21	13	60
		2.04%	1.50%	2.86%	1.77%	8.16%
	I3	4	21	1	1	8
		0.54%	2.86%	0.14%	0.14%	1.09%
	Tot	243	2	192	8	735
		33.06%	0.27%	26.12%	1.09%	100.00%

$$\chi^2 = 5.05$$

$$V = 0.05$$

$$H_x = 0.3416 \quad H_y = 1.3647 \quad H_{xy} = 1.7031$$

$$H_{y.x} = 0.002 \quad H_{x.y} = 0.009$$

Facendo gli appositi confronti si deduce che non esiste associazione tra numero di ricoveri e media prescrizioni, visto anche i valori molto bassi degli indici entropici come si poteva intuire dalla tabella.

Tab 32 Distribuzione per età e media prescrizioni dei soggetti cardiopatici che hanno ricevuto prescrizioni tre anni

		Y classi d'età				
X media prescrizioni	frequenza	0-14	15-44	45-64	65+	Totale
	percentuale					
	p1	0	5	175	704	884
		0.00%	0.19%	6.60%	26.55%	33.33%
	p2	0	1	84	435	520
		0.00%	0.04%	3.17%	16.40%	19.61%
	p3	0	3	65	614	682
		0.00%	0.11%	2.54%	23.15%	25.72%
	p4	0	1	48	517	566
		0.00%	0.01%	1.81%	19.49%	21.34%
	Totale	0	10	372	2270	2652
		0.00%	0.38%	14.03%	85.60%	100.00%

$$\chi^2 = 54.51$$

$$V = 0.10$$

$$H_x = 1.3643 \quad H_y = 0.4302 \quad H_{xy} = 1.7836$$

$$H_{y.x} = 0.255 \quad H_{x.y} = 0.768$$

Tab 33 Distribuzione per età e numero ricoveri dei soggetti cardiopatici che hanno ricevuto prescrizioni tre anni

		Y classi d'età				
X numero ricoveri	frequenza	0-14	15-44	45-64	65+	Totale
	percentuale					
	i0	0	5	233	1679	1917
		0.00%	0.19%	8.79%	63.31%	72.29%
	i1	0	5	122	540	667
		0.00%	0.19%	4.60%	20.36%	25.15%
	i2	0	0	15	45	60
		0.00%	0.00%	0.57%	1.70%	2.26%
	i3	0	0	2	6	8
		0.00%	0.00%	0.08%	0.23%	0.30%
	Totale	0	10	372	2270	2652
		0.00%	0.38%	14.03%	85.60%	100.00%

$$\chi^2 = 26.12$$

$$V = 0.07$$

$$H_x = 0.6846 \quad H_y = 0.4296 \quad H_{xy} = 1.1107$$

$$H_{y.x} = 0.0081 \quad H_{x.y} = 0.0051$$

Nel caso dei cardiopatici, con gli opportuni confronti, si evidenzia l'associazione sia tra media delle prescrizioni ed età sia tra numero ricoveri ed età.

Per riassumere le relazioni studiate fin'ora, viene proposta l'analisi multipla delle corrispondenze che mira a identificare la struttura di dipendenza interna alla tabella tramite una rappresentazione grafica delle modalità osservate su

uno spazio di dimensionalità minima. Matematicamente l'analisi delle corrispondenze consiste nella ricerca dei fattori presenti nei dati osservati attraverso la metodica della ricerca degli autovalori e autovettori di trasformate dei dati osservati. Le variabili attive scelte per essere analizzate sono: sesso, età, media prescrizioni, numero ricoveri, numero di anni in cui il soggetto ha ricevuto prescrizioni; la loro codificazione è riportata nella tabella seguente. Generalmente nell'analisi multipla vengono individuate anche delle variabili supplementari, per esempio sesso ed età, in questo caso però sono considerate attive perché importanti nello studio della relazione

Variabili attive		
sesso	1	M
	2	F
età	0-14	eta1
	15-44	eta2
	45-64	eta3
	65+	eta4
media prescrizioni cardiopatia	Tra 1 e 6	p1
	Tra 6 e 8	p2
	Tra 8 e 11	p3
	Più di 11	p4
media prescrizioni asma	Tra 1 e 2	p1
	Tra 2 e 4	p2
	Tra 4 e 6	p3
	Più di 6	p4
Numero ricoveri cardiopatia	Tra 1 e 3	i1
	Tra 4 e 7	i2
	Più di 7	i3
Numero ricoveri asma		1
		2
		3
		4
Numero anni di prescrizioni	1	a
	2	b
	3	c

Per procedere nell'analisi e nella proiezione grafica bisogna scegliere il numero di fattori adatto, per impedire così che si ricavi una soluzione con troppi assi. Dai valori riportati sotto, in entrambi i casi vengono considerati

solo i primi due fattori che insieme spiegano più del 38% dell'inerzia totale, e che sono distaccati dagli altri valori, anche se in realtà l'asse principale è uno. Sul piano descritto da questi due fattori viene fatta l'analisi delle corrispondenze.

Valori per l'asma

Singular Value	Principal Inertia	Chi-Square	Percent	Cumulative Percent	4 8 12 16 20
0.35443	0.12562	51843	20.83	20.83	*****
0.22790	0.05194	21436	8.61	29.44	*****
0.21433	0.04594	18959	7.62	37.05	*****
0.20755	0.04308	17777	7.14	44.19	*****
0.20309	0.04125	17022	6.84	51.03	*****
0.20212	0.04085	16859	6.77	57.80	*****
0.20072	0.04029	16627	6.68	64.48	*****
0.19873	0.03949	16299	6.55	71.03	*****
0.19692	0.03878	16003	6.43	77.46	*****
0.19645	0.03859	15927	6.40	83.86	*****
0.18661	0.03483	14372	5.77	89.63	*****
0.18010	0.03244	13387	5.38	95.01	*****
0.15696	0.02464	10167	4.08	99.09	*****
0.07408	0.00549	2265	0.91	100.00	*
Total	0.60321	248945	100.00		

Valori per la cardiopatia

Singular Value	Principal Inertia	Chi-Square	Percent	Cumulative Percent	5 10 15 20 25
0.40934	0.16756	20611.1	22.78	22.78	*****
0.29264	0.08564	10534.1	11.64	34.43	*****
0.26864	0.07217	8877.4	9.81	44.24	*****
0.25661	0.06585	8099.7	8.95	53.20	*****
0.25066	0.06283	7728.5	8.54	61.74	*****
0.24979	0.06240	7675.3	8.48	70.22	*****
0.24215	0.05864	7212.8	7.97	78.20	*****
0.23223	0.05393	6633.6	7.33	85.53	*****
0.22843	0.05218	6418.4	7.10	92.62	*****
0.19973	0.03989	4907.2	5.42	98.05	*****
0.11979	0.01435	1765.0	1.95	100.00	**
Total	0.73542	90463.1	100.00		

Nel sistema di assi si rappresentano le entità riga e quelle colonna. Il centro del sistema di assi è il punto di bilanciamento della nuvola di punti

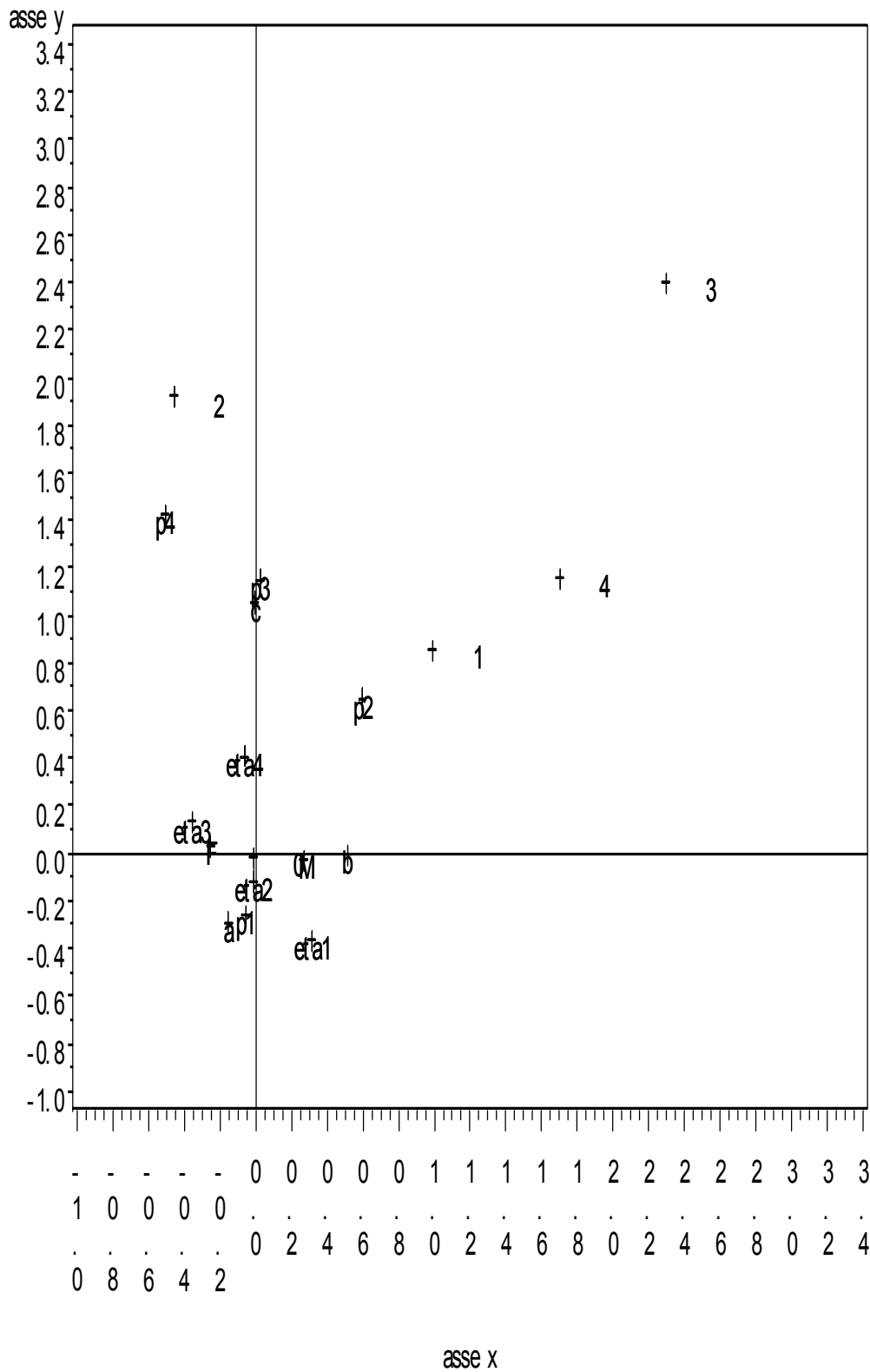
Dal grafico relativo all'asma si nota la forma a ferro di cavallo, o effetto Guttman, per le variabili anni di presenza, media prescrizioni, possiamo dire che l'asse principale corre lungo questo ferro di cavallo; anche l'età segue un andamento curvo, ma in senso contrario. Si nota come all'aumentare degli anni di presenza ci sia un aumento delle prescrizioni, in particolare c'è una forte relazione tra 3 anni di prescrizioni con una media di 4-6 prescrizioni, e

tra un anno di prescrizioni con una media di 1-2 prescrizioni con età tra i 15 e 44 anni. I maschi sono più correlati con le classi d'età 0-14 e 15-44, mentre le femmine con le classi 45-64 e 65+. I soggetti con 3 e 4 ricoveri sono lontani dal gruppo e sono da considerarsi casi particolari, mentre i soggetti con 2 ricoveri in genere hanno molte prescrizioni (p4).

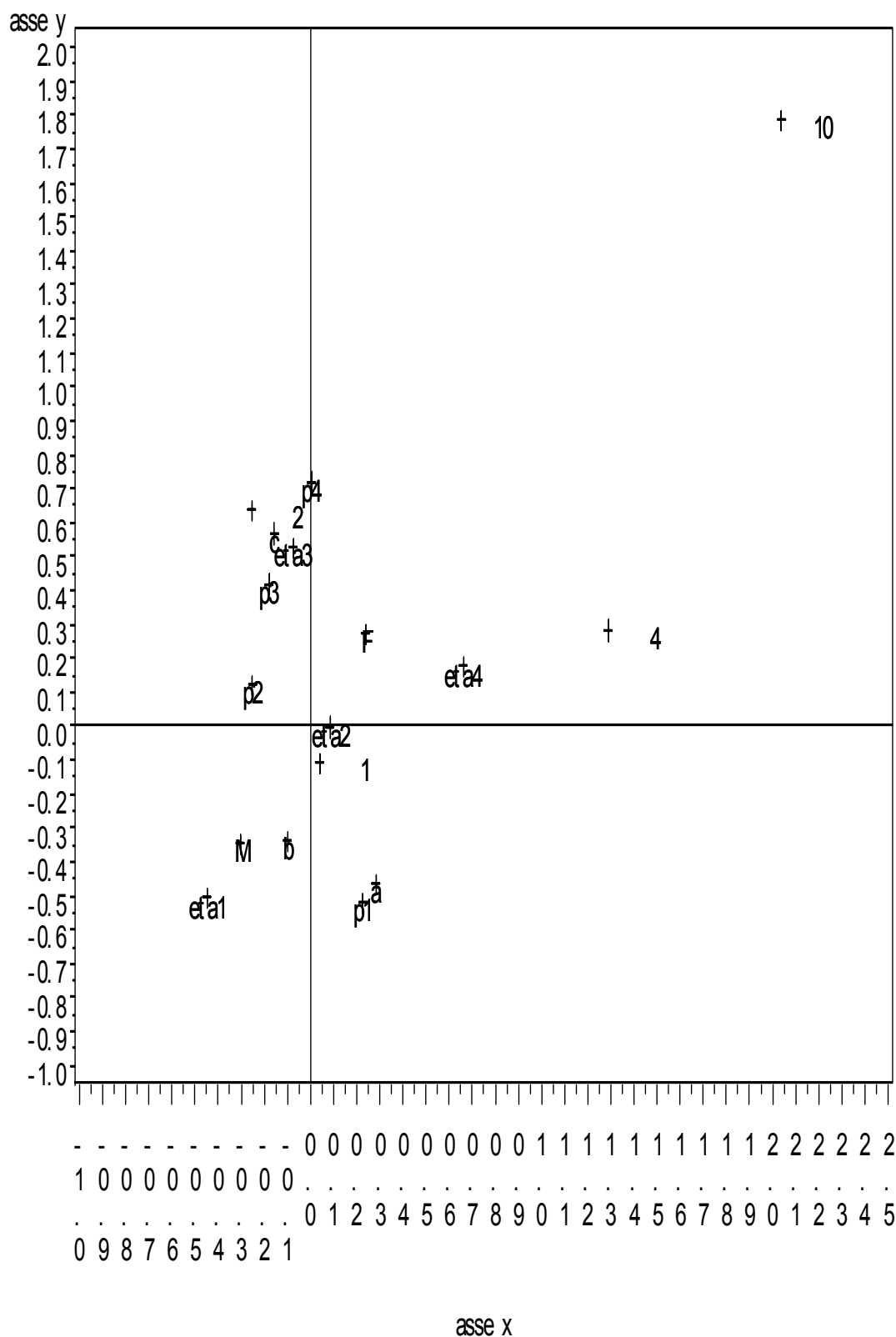
Per quanto riguarda l'analisi relativa alla cardiopatia ischemica, anche qui si nota il fattore principale correre lungo il ferro di cavallo delle variabili età, anni di presenza e numero medio di prescrizioni; queste tre variabili aumentano contemporaneamente. Con l'aumento degli anni di presenza e delle prescrizioni medie si ha anche un aumento dei ricoveri. Si nota una forte relazione tra un anno di presenza e 1-2 prescrizioni medie, questi sono soprattutto soggetti tra i 0 e 44 anni, e tra 3 anni di prescrizioni e una media di 3-4 prescrizioni. Le femmine sono più correlate con l'età 4, mentre i maschi con l'età 3.

Si nota un comportamento apparentemente diverso delle patologie nei confronti dei ricoveri: chi è più seguito dal medico, cioè assume un maggior numero di farmaci, sembra sia meno ricoverato.

Analisi delle corrispondenze per i soggetti asmatici



Analisi delle corrispondenze per i soggetti cardiopatici



CAPITOLO 5

CAMPIONAMENTO E TEST CLINICI

5.1 Disegno di campionamento

Nel capitolo precedente si è visto l'iter seguito per arrivare ad ottenere una coorte statistica, la prossima tappa sarà mostrare il procedimento utilizzato per estrarre il campione da seguire e sottoporre a visite nei due anni previsti dallo studio SAVE.

5.1.1 La numerosità campionaria

Il primo passo compiuto è stato decidere quale fosse la numerosità campionaria adatta da estrarre, cioè quanti soggetti devono entrare a far parte del campione.

Generalmente, in condizioni ottimali, sapendo che il campione verrà sottoposto a visita e che si confronteranno i risultati medici tra le varie visite

che rappresentano il prima e il dopo l'esposizione a inquinamento, si sarebbe dovuto usare il test T di Student con confronto tra medie attuato con due campioni dipendenti; in questo caso i dati sono da considerarsi auto-appaiati perché avviene il confronto dei valori presi sugli stessi soggetti in due momenti diversi..

Dal momento che non sono stati fatti a priori studi su questa popolazione grazie ai quali ottenere informazioni utili per il calcolo della numerosità campionaria, è stata consultata la letteratura corrente. Sulla base di alcuni studi e sulle esperienze del gruppo clinico dell'Università di Padova, si è definita come rilevante una differenza di concentrazioni di NO espirato di almeno 15 ppb; in una situazione di questo tipo si è stimato che un numero di 32 pazienti sia sufficiente per respingere l'ipotesi nulla di non effetto dell'inquinamento sulle condizioni di salute, con una potenza β (cioè la probabilità di rifiutare correttamente H_0) del 90% e un livello di significatività α (cioè la probabilità di rifiutare H_0 quando H_0 è vera) del 5% . Si è ritenuto indispensabile però incrementare tale numerosità di circa il 35% poiché è noto che non tutti i soggetti selezionati accetteranno di sottoporsi a tali visite e alcuni andranno persi durante il follow-up o perché non idonei, o perché si ritirano o perché muoiono.

5.1.2 Campionamento

Una volta decisa la numerosità del campione, si deve stabilire in che modo selezionare i soggetti all'interno della coorte: in questo studio si deve ottenere un campione di entrambi i sessi e di tutte le fasce d'età. Dal momento che la coorte è ristretta si è pensato adatto a tale scopo l'utilizzo di un campionamento casuale semplice.

5.1.2.1 La selezione casuale semplice

Con la selezione casuale semplice si assegna ad ogni elemento della popolazione statistica (la coorte in questo caso) una probabilità costante di essere selezionato; la probabilità che un'unità compaia nel campione è uguale alla somma delle probabilità che compaia in una qualsiasi delle n prove:

$$p_i = \frac{n}{N} \quad \text{con } i = 1, \dots, n$$

con n la numerosità campionaria e N la numerosità della coorte.

Ad ogni elemento si assegna un valore compreso tra 1 e N , idealmente si ripongono i numeri in un'urna e si procede all'estrazione di n unità. Non viene applicata la selezione sistematica, per cui si sarebbero dovute ordinare le unità (magari in ordine alfabetico) e poi procedere a selezione con passo di campionamento $k = N/n$, perché è meno casuale, se k infatti non fosse intero bisognerebbe approssimarlo e le unità all'inizio o alla fine, a seconda dell'approssimazione, o non verrebbero selezionate o si avrebbe un campione di numerosità inferiore.

5.2 Reclutamento del campione

Una volta che si è estratto il campione e si è deciso come procedere, si ritiene necessario pubblicizzare nella popolazione del Comune di Padova tale lavoro, in modo tale da informare le persone e facilitarne la collaborazione, si è scelto quindi di indire una conferenza stampa, ma soprattutto di spedire delle

lettere che informino ulteriormente le persone che sono state campionate e di sensibilizzare anche i medici curanti.

Dal momento che si è certi che non tutte le persone contattate saranno disponibili a sottoporsi a questi esami, si è deciso di spedire un numero di lettere superiore di almeno il doppio del campione che si vorrebbe, per essere sicuri di avere alla fine il numero di partenza di soggetti.

Successivamente i soggetti verranno contattati telefonicamente per dare loro l'appuntamento per la visita 0.

5.2.2 Procedura delle visite

Lo scopo della visita 0 è di informare i soggetti riguardo lo scopo dello studio e di far firmare, qualora accettassero, il consenso per parteciparvi. In un secondo momento della visita 0 ai pazienti sarà richiesto di compilare un questionario in cui specificare la propria storia clinica, le abitudini di vita, l'attività lavorativa e le allergie, successivamente saranno sottoposti alle prove di funzionalità respiratoria per confermare e classificare l'asma. Con tutti questi dati a disposizione si valuterà se includere o no il soggetto nel campione; se ad esempio il soggetto lavora fuori Padova o soffre di malattie che potrebbero interferire con l'andamento dello studio, costui verrà escluso.

Ai pazienti che invece verranno scelti per lo studio, verrà spiegato dettagliatamente cosa dovranno fare e cioè come utilizzare il misuratore del picco di flusso espiratorio (PEF) e il diario clinico consegnati loro .

Le 3 visite successive (Visita1, Visita2, Visita3) seguiranno la stessa struttura. Innanzitutto prima del giorno in questione verrà effettuato il campionamento personale delle polveri e dell'ozono e compilato un diario delle attività giornaliere. Il giorno della visita, ai soggetti campionati verrà riconsegnato il campionatore personale e il diario dell'attività oraria; dovranno compilare il questionario sull'asma che riguarderà i sintomi avuti, il consumo

di farmaci, le riacutizzazioni. Il diario clinico in loro possesso verrà raccolto e ne verrà consegnato un altro, verranno raccolti anche i grafici del PEF. Successivamente verrà misurato l'ossido nitrico espirato, raccolto il condensato nell'aria espirata e il paziente verrà sottoposto ai vari test e visite (spirometria di base, il test con metacolina o con broncodilatatore in caso di broncoostruzione) e verranno somministrati i questionari sulla percezione della salute.

5.2.3 Metodi di valutazione ed esami

Valutazione esposizione ambientale

Come già detto nel Capitolo 1 verranno utilizzati i dati delle centraline fisse e mobili di rilevamento dell'inquinamento ambientale dell' ARPAV. Verranno calcolate le medie giornaliere di PM₁₀, NO_x, SO₂ e O₃ da mezzanotte a mezzanotte. Per l'ozono verrà considerato anche il massimo picco orario giornaliero. Verrà poi effettuato anche un campionamento individuale delle polveri e dell'ozono un giorno prima della visita.

Qualità della vita e percezione della salute

I tre questionari sulla percezione della salute sono Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ), Asthma Control Questionnaire (ACQ) e SF36.

Il AQLQ è un questionario di 32 articoli sviluppato per misurare il peggioramento delle condizioni di salute, rilevante soprattutto per gli adulti (17-70) con asma. Si sviluppa in quattro domini (sintomi, emozioni, esposizione agli stimoli ambientali e limitazione di attività). Può venire somministrato da un intervistatore o essere autocompilato; la compilazione

richiede 10 minuti la prima volta, 5 minuti per gli aggiornamenti. E' stato utilizzato con successo dimostrandone proprietà forti di misura e la validità valutativa e discriminativa, in molte prove cliniche sviluppate in diverse parti del mondo.

L' SF36 è stato sviluppato per esaminare lo stato di salute nello studio medico dei risultati, nelle ricerche cliniche, nella valutazione di politica sanitaria e nelle indagini della popolazione in genere. Esso include una scala attraverso cui vengono valutati sette concetti di salute: 1) limitazione delle attività fisiche a causa di problemi di salute, 2) limitazione nelle attività sociali a causa di problemi fisici o impressionabili, 3) limitazione nelle attività usuali di ruolo a causa di problemi di salute fisici, 4) dolore corporeo, 5) salute mentale generale (afflizione e benessere psicologici); 6) vitalità (energia ed affaticamento); 8) percezioni generali di salute. Il questionario può essere autocompilato da persone di età superiore a 14 anni o somministrato da un intervistatore di persona o per telefono..

Misura NO espirato

La misura dell'NO espirato verrà eseguita in singolo respiro attraverso un analizzatore collegato ad un computer (NIOX, Aerocrine). Verrà utilizzata la procedura suggerita dall'American Thoracic Society. Per ogni paziente sarà calcolata la media di tre misure della concentrazione di monossido d'azoto (NO) espressa in ppb.

Raccolta condensato

La raccolta del condensato sarà eseguita con il sistema pHTube™ ehaled breath collection system: il paziente respira attraverso un kit monouso in cui l'aria viene raffreddata per consumare l'acqua. Il kit viene cestinato, e il condensato raccolto suddiviso in tre aliquote: una per la misura del pH, una

per la misura dell'isoprostano e una di riserva. La misura del Ph verrà eseguita immediatamente, mentre le altre aliquote congelate a -80°.

Spirometria

Verrà eseguita una spirometria di base e volume espiratorio in un secondo (VEMS). La misurazione più alta di tre spirometrie (con al massimo il 5% di differenza tra queste) sarà registrata.

Test con metacolina

Al paziente verranno fatte inalare dosi crescenti di metacolina, dopo ogni inalazione verrà eseguita una spirometria di controllo. Il test viene considerato positivo quando il VEMS del paziente scende del più del 20% del VEMS di base. La dose alla quale il test viene considerato positivo sarà registrata. Il test di provocazione bronchiale alla metacolina è usato per valutare l'ipersensibilità bronchiale. In caso di una riacutizzazione della malattia asmatica, l'ipersensibilità bronchiale aumenta e una riduzione del 20% del VEMS viene raggiunta dopo l'inalazione di una dose minore di metacolina.

I pazienti con un VEMS inferiore al 20% del VEMS teorico non possono eseguire il test di provocazione bronchiale alla metacolina; in questo caso sarà eseguito un test di broncodilatazione dopo somministrazione di due puff di salbutamolo (200µg).

PEF E PEF1

Verrà consegnato ad ognuno un apparecchio Piko-1[®]. Il metodo della misurazione del PEF sarà insegnato al paziente alla prima visita. Con questo metodo si può facilmente monitorare l'andamento dell'asma.

Si eseguiranno due misurazioni (mattina e sera) al giorno nei periodi giugno-luglio, settembre-ottobre, gennaio-febbraio. Il paziente riporterà i valori su un grafico fornitogli durante la visita precedente. Saranno analizzati i valori assoluti e variabilità giornaliera del PEF.

Misura pH condensato

La misurazione del pH condensato sarà eseguita subito dopo la sua raccolta grazie ad un pH-metro con elettrodo appropriato. Prima della misurazione il campione verrà degassato con gas inerte (argon) per eliminare l'anidride carbonica e stabilizzare il pH.

Misura isoprostani nel condensato

Il condensato rimanente sarà conservato a temperatura di -80° C. La misura di isoprostani verrà fatta con metodo immunoenzimatico. Parte dei campioni verrà inviato a Siena per valicare le misure di isoprostano con gas cromatografia-spettrometria di massa.

CONCLUSIONI

Dall'archivio elettronico dell'ULSS contenente tutti gli assistiti e varie informazioni mediche su di essi, tramite un processo di selezione basato sull'individuazione di tessere sanitarie, si è risaliti al consumo di farmaci di soggetti asmatici e cardiopatici, rispettivamente i beta-agonisti e broncodilatatori, e nitroderivati,. In base al numero di prescrizioni e alla loro frequenza annuale, si sono potuti individuare tre gruppi di soggetti : quelli che hanno ricevuto prescrizioni per un anno, per due anni, per tre anni. L'ultimo gruppo è stato considerato il più importante perché comprendente soggetti con malattia stabilizzata e spesso più grave, vista la frequenza dell'utilizzo di farmaci. In questo gruppo sono stati posti i vincoli necessari per l'individuazione delle coorti.

La distribuzione annuale dei farmaci segue un andamento già previsto e verificato anche in altri studi, cioè un incremento di prescrizioni in primavera e una diminuzione nel periodo estivo; nel corso del triennio si è notato un aumento dei farmaci venduti per tutte le età. E' risultato che le donne fanno più uso di farmaci rispetto agli uomini, sia tra gli asmatici che i cardiopatici.

Grazie al dataset contenete tutti i soggetti con almeno una prescrizione all'anno, si sono potuti stimare i tassi di prevalenza e incidenza annuali sia per l'asma che per la cardiopatia. I risultati ottenuti per l'asma non si discostano molto da quelli ottenuti in altri studi e quindi si può affermare che siano

veritieri. Per quanto riguarda invece i tassi dei cardiopatici non ci sono punti di riferimento per valutarli. Anche in termini di prevalenza e incidenza è stato riscontrato un aumento annuale di casi incidenti in tutte le età e per entrambe le malattie, eccetto per la classe 0-14 dei cardiopatici che non presenta casi.

E' emerso che la cardiopatia ischemica colpisce i maschi soprattutto dai 45 anni in poi, mentre le femmine sono più colpite dopo i 65 anni, tale risultato era prevedibile. L'asma invece colpisce maggiormente nell'età dell'infanzia e della vecchiaia e specialmente le femmine. In generale le femmine sono più frequentemente soggette a malattia, nelle coorti però sono i maschi presenti in percentuale maggiore e questo è spiegato dal fatto che i soggetti selezionati appartengono a classi d'età in cui gli uomini sono più colpiti.

Il dataset contenente tutti i soggetti con almeno una prescrizione nel triennio, sono stati incrociati con l'anagrafe e le SDO, in particolare con i ricoveri ospedalieri con causa primaria di asma e cardiopatia ischemica. Gli eventi ricovero e decesso-trasferito non sono relativi solamente all'intervallo di anni 1999-2001, ma al periodo 1999-2003. Si è notato che le femmine vengono ricoverate di più degli uomini e che i ricoveri per cardiopatia ischemica sono più frequenti di quelli per asma.

E' stata evidenziata l'esistenza della relazione tra età e numero medio di prescrizioni, tra numero di anni di prescrizioni e numero ricoveri ma non quello tra numero medio di prescrizioni annuali e numero di ricoveri, sia nel caso della cardiopatia che dell'asma.

Le coorti selezionate, per come sono state costruite e per le loro caratteristiche, possono essere considerate adatte per studi epidemiologici ed in particolare per studi prospettici di soggetti affetti da una determinata patologia come è lo studio SAVE.

BIBLIOGRAFIA

- Agostinelli Claudio, Sartorelli Silvia (2002) , “Introduzione al linguaggio di SAS System”, Università degli Studi di Padova, Facoltà di Scienze Statistiche
- Armitage P., Berry G. (1996), “Statistica medica – metodi statistici per la ricerca in medicina”, ed. McGraw-Hill
- Infant Susceptibility of Mortality to Air Pollution in Seoul, South Korea, Pediatrics Vol. 111 No.2 February 2003
- Capiluppi Claudio (2001), “SAS SYSTEM per l’Analisi Multivariata di dati sociali”, Università degli Studi di Padova, Facoltà di Scienze Statistiche, CLEUP.
- Dana loomiss, Margarita Castillejos, Diane R. Gold, William McDonnell, Victor Hugo Borja-Aburto “Air Pollution and Infant Mortality in Mexico City” . Epidemiology Resources 1999
- European Community Respiratory Health Survey. Variation in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey. Eur Respir J 1996; 9: 687:695
- Fabbris Luigi (1993) “L’indagine campionaria: metodi, disegni e tecniche di campionamento” , La Nuova Italia Scientifica

- Fabbri Luigi (1997), “Statistica multivariata, analisi esplorativa dei dati multidimensionali”, ed. McGraw- Hill

- Freedman David, Pisani Roberto, Purves Roger (1998), “Statistica”, McGraw-Hill

- Gubitosa Laura (2002) “ L'utilizzo di un archivio informatizzato delle prescrizioni di farmaci per stimare la frequenza delle malattie nella popolazione dell' ULSS 12 veneziana” , tesi di laurea , Università degli Studi di Padova, Facoltà di Scienze Statistiche

- ISTAT (1988), “Classificazione delle malattie, traumatismi e cause di morte” 9° revisione 1975

- J.J. de Hartog, G. Hoek, A. Peters, K.L. Timonen, A. Ibal- Mulli, B. Brunekreef, J. Heinrich, P. Tiittanen, J.H. van Wijnen, W. Kreyling, M. Kulmala, J. Pekkanen, “ Effects of fine particles on cardiorespiratory symptoms in elderly subjects with coronary heart disease: the Ultra Study”. America Journal of Epidemiology, vol. 157, No.7

- Microsoft Access (1992), Manuale dell'utente

- Mohammad Reza Masjedi, Hamid Reza Jamaati, Pouneh Dokouhaki, Zarrin Ahmadzadeh, Sima Alinezhad, Masoud Bigdeli, Shirin Izadi, Abdorbrahman Rostamian, Khosro Aagin , Sehed Mosoud Ghavam, “The effects of air pollution on acute respiratory conditions”, Respirology (2003) 8, 213-230.

- Pace Luigi, Salvan Alessandra “Introduzione alla Statistica I Statistica descrittiva” (1998) CEDAM.
- Ramaour M., Burel C., Lanteaume A. , Vervloet D. Charpin, D., « Prevalence of asthma and rhinitis in relation to long-term exposure to gaseous air pollutants », Allergy 2000 : 55 : 1163-2269.
- STATREE 2.0: sistema per la scelta del metodo statistico per l’analisi dei dati: anno accademico 1999/2000, dispense didattiche. Luigi fabbris. Ed Padova, CLEUP 1999 Fabbris e Capiluppi
- Sullivan J., Ishikawa N., Sheppard L., Siscovick D., Checkoway H., Kaufman J., “Exposure to ambient fine particulate matter and primary cardiac arrest among pearson with And without clinically recognized heart disease
- Viegi G., Annesi I., Matteelli G., “Epidemiology of asthma” , European Respiratory Monograph, ERS Journals 2003.
- Viegi Giovanni et alt “Prevalenza dell’asma nella popolazione generale in Italia ed in Europa”, Testo della relazione presentata nell’ambito dell’iniziativa “Vivere con l’asma”, Roma , 3 marzo 2000.
- Vineis P., Duca P., Pasquini P. (1988), “Manuale di metodologia epidemiologica”, La Nuova Italia Scientifica
- www.cardiologia.net
- www.demo.istat.it
- www.pneumologia.org